

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 7 月 29 日 (29.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/063202 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 491/048, 213/75,
A61K 31/444, 31/4545, 31/4985, 31/5377, 31/4355, A61P
7/02, 9/00, 9/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000074

(22) 国際出願日: 2004 年 1 月 8 日 (08.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

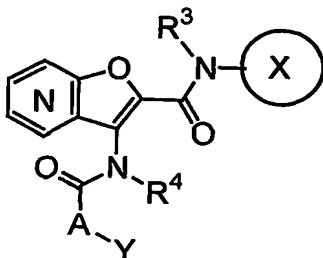
(30) 優先権データ:
特願2003-003536 2003 年 1 月 9 日 (09.01.2003) JP
特願2003-334598 2003 年 9 月 26 日 (26.09.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製
薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP];
〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川口 隆行
(KAWAGUCHI, Takayuki) [JP/JP]; 〒1700004 東
京都豊島区北大塚2丁目24番5-2005号
Tokyo (JP). 赤塚 英則 (AKATSUKA, Hidenori) [JP/JP];
〒3350021 埼玉県戸田市大字新曽852-303
Saitama (JP). 飯嶋 徹 (IIJIMA, Toru) [JP/JP]; 〒3350016
埼玉県戸田市下前1丁目13番14-305号
Saitama (JP). 渡邊 達也 (WATANABE, Tatsuya) [JP/JP];
〒1840012 東京都小金井市中町2丁目13番20号
Tokyo (JP). 村上 潤 (MURAKAMI, Jun) [JP/JP]; 〒
3300073 埼玉県さいたま市浦和区元町1丁目15番15号ファミール北浦和302号 Saitama (JP). 三井
隆志 (MITSUI, Takashi) [JP/JP]; 〒1880013 東京都西
東京市向台町2丁目9番9号ヴィラージュ・シェ
ル304号 Tokyo (JP).(74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒
5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号IMPt
青山特許事務所 Osaka (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUSED FURAN COMPOUND

(54) 発明の名称: 縮合フラン化合物



(I)

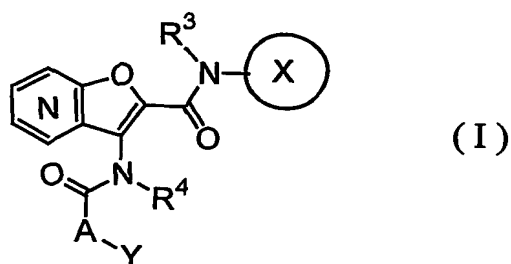
(57) Abstract: A fused furan compound represented by the formula
(I): (I) (wherein ring X represents benzene, pyridine, etc.; Y repre-
sents optionally substituted amino, optionally substituted cycloalkyl,
optionally substituted aryl, an optionally substituted saturated hete-
rocyclic group, or an optionally substituted unsaturated heterocyclic
group; A represents a single bond, lower alkylene, lower alkenylidene,
lower alkenylene, or oxygen; R¹ represents hydrogen, halogeno, etc.;
R³ represents hydrogen, etc.; and R⁴ represents hydrogen, etc.) or a
pharmacologically acceptable salt of the compound. They are useful
as a medicine, especially an inhibitor against an activated blood co-
agulation factor X.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な式 (I) :



(式中、環Xはベンゼン、ピリジン等を、Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよい飽和異項環基、置換されていてもよい不飽和異項環基を、Aは単結合、低級アルキレン、低級アルケニリデン、低級アルケニレン、酸素原子を、R¹は水素、ハロゲン等を、R³は水素等、R⁴は水素等を示す。) で表される縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容し得る塩を提供する。

明 細 書

縮合フラン化合物

技術分野

- 5 本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩に関する。

背景技術

- 10 近年、生活習慣の欧米化、高齢化社会の到来などに伴い、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。

- 15 血栓塞栓性疾患の治療法のうち、抗凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一端を担っている（総合臨床41：2141-2145, 1989）。特に、血栓症の予防においては長期投与に耐えうる安全性と、確実且つ適切な抗凝固活性の発現が必須となる。クマリン誘導体、特にワルファリンカリウムは、唯一の経口抗凝固剤として世界中で繁用されているが、その作用機序に基づく特性から、薬効発現濃度域が狭いにもかかわらず薬効発現までに長時間を要するうえ、血中半減期が非常に長く、さらに薬効用量の個人差が非常に大きい等の理由により抗凝固能のコントロールが難しく（ジャーナル オブ クリニカル ファーマコロジー（Journal of Clinical
20 Pharmacology）, 1992年, 第32巻, p.196-209、ニュー イングランド ジャーナル オブ メディシン（NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE）, 1991年, 第324巻、第26号, p.1865-1875）、また、出血の危険性、悪心、嘔吐、下痢、脱毛等の副作用もあるなど、臨床的には非常に使用しづらい薬剤であり、より有用で使いやすい抗凝固剤の登場が望まれていた。

- 25 また、不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージェー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再開塞および体外循環時の血栓形成などは、血液凝固能の亢進が重要な因子の一つであることから、用量反応性に優れ、出血の危険性が低く、副作用の少ない、経口投与で十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている

(トロンボシスリサーチ (Thrombosis Research) , 1992年, 第68巻, p.507～512頁)。

5 トロンビン、凝固カスケードの最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化を司るばかりか、血小板の活性化及び凝集にも深く関与し (松尾理, t-P AとP r o-U K, 学際企画, 1986年, p.5-40)、その阻害剤は創薬のターゲットとして長い間抗凝固剤研究の中心にあった。しかしながら、トロンビン阻害剤は、経口投与でのバイオアベイラビリティ (Bioavailability) が低く、副作用として出血傾向を示すなど安全性面でも問題があり (バイオメディカ バイオチミカ アクタ (Biomedica Biochimica Acta) , 1985年, 第44巻, p.1201-1210)、現在のところ経口投与可能なトロンビン阻害剤は上市されていない。

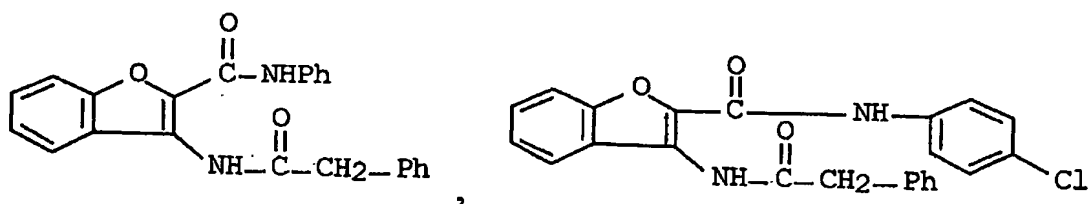
15 活性化血液凝固第X因子は、外因系及び内因系凝固カスケード反応の合流点に位置するキーエンザイム (Key Enzyme) であり、凝固カスケードにおいてトロンビンよりも上流に位置するため、本因子の阻害はトロンビン阻害よりも効率的かつ特異的に凝固系を阻害できる可能性がある (トロンボシスリサーチ (Thrombosis Research) , 1980年, 第19巻, p.339-349)。

したがって、血液凝固第X a 因子を阻害し、酵素選択性に優れ、バイオアベイラビリティが高いものは、経口投与により長期間の抗凝固活性のコントロールが可能となり、既存抗凝固薬と比較してより優れた治療効果を有すると考えられることから、経口投与可能な血液凝固第X a 因子阻害剤 (F X a 阻害剤) の創製が切望されている。

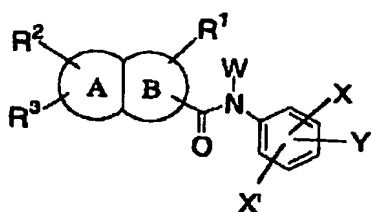
20 活性化血液凝固第X因子阻害作用を示す化合物として、血栓症などの予防または治療に有用なチオベンズアミド化合物が知られている (国際公開第99/42439号パンフレット)。

25 一方、下記のベンゾフラン化合物が知られているが (インディアン ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Indian Journal of Heterocyclic Chemistry) , 1994年, 第3巻, p.3247-3252頁)、当該化合物の活性化血液凝固第X因子阻害作用については一切記載されていない。

3



さらに、活性化リンパ球増殖抑制作用を有し、自己免疫疾患の予防または治療薬として有用な下記の縮合二環性アミド化合物が知られている（国際公開第02/12189号パンフレット）。



しかし、当該公報には、活性化血液凝固第X因子阻害作用に関する記載は一切なく、また、ピリジンおよびフランからなる縮合環にアミドおよびカルバモイルがジ置換した化合物が開示されているものの、該カルバモイルの窒素原子上のベンゼン環には、2つの置換基XおよびYを同時に有する化合物群のみが記載されている。

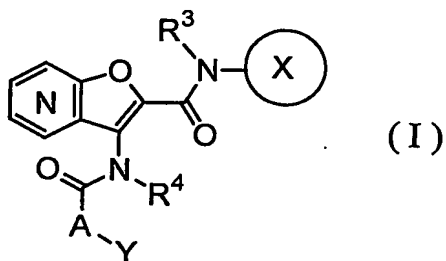
発明の開示

本発明は優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩を提供するものである。

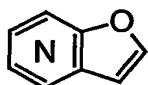
本発明者等は、鋭意研究の結果、下記の縮合フラン化合物が、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することを見出して、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下の通りである。

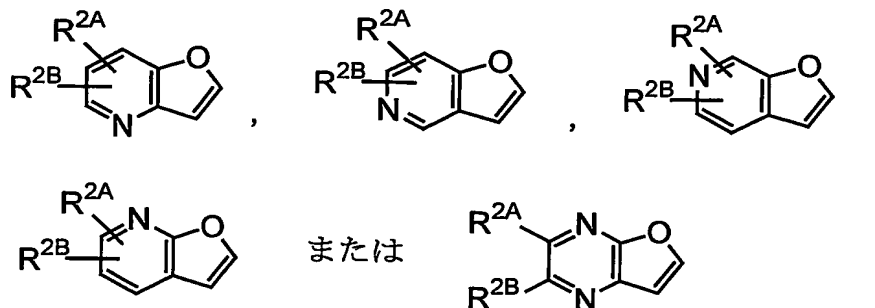
1. 式(I) :



(式中、環

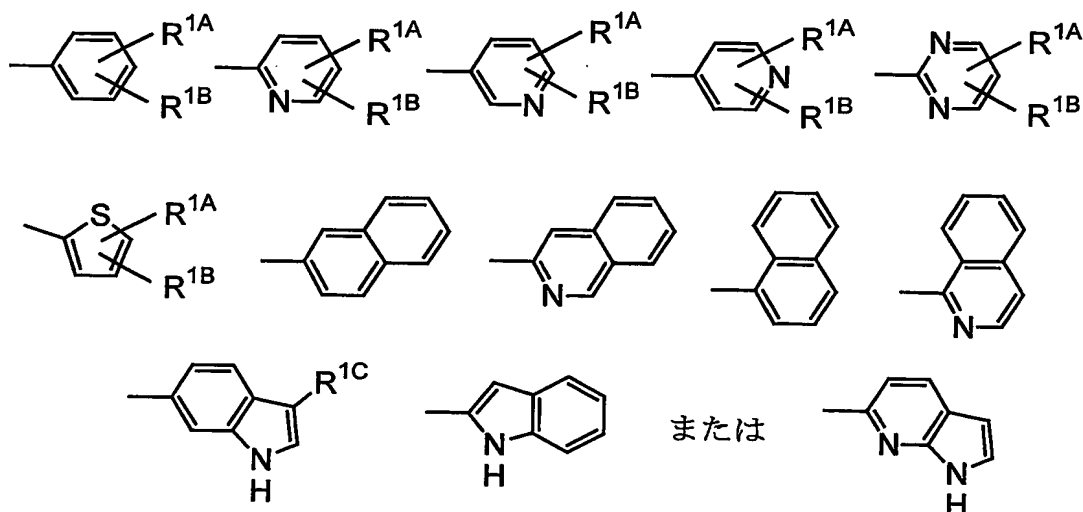


は、



を示す。

5 環Xは、



を示す。

Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい飽和異項環基または置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。

Aは単結合、オキソで置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、アルケニリデンまたは酸素原子を示す。

R^{1A}、R^{1B}は、同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロまたは置換されていてもよいアミノを示す。

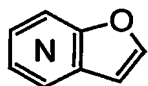
R^{1C} は、水素、アルキルまたはハロゲンを示す。

R^{2A} 、 R^{2B} は同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基置換カルボニル、置換されていてもよい飽和異項環基、アリールまたは置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。

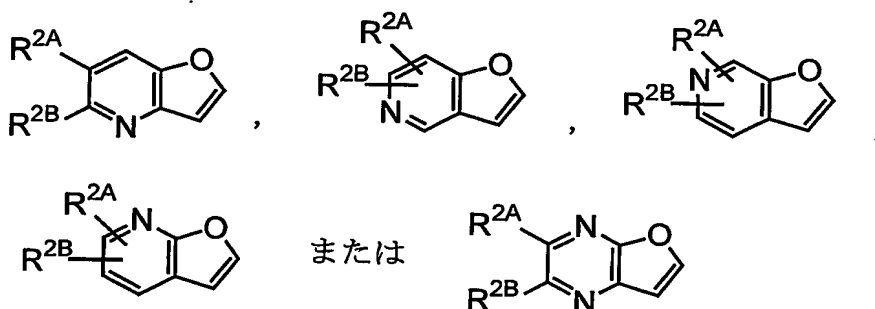
R^3 は水素またはアルキルを示す。 R^4 は水素またはアルキルを示す。)

により表される縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

2. 環



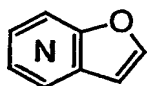
が、



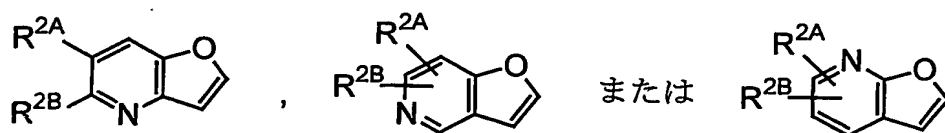
(式中、各記号は前記 1 と同義である。)

である前記 1 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容し得る塩。

3. 環



が、



(式中、各記号は前記 1 と同義である。)

である前記 1 または 2 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

4. Y が置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよい飽和異項環基である前記 1 ～ 3 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

5. Y における置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基置換カルボニル、置換されていてもよいアミノおよび置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である前記 1 ～ 4 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

6. Y における置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1) 置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2) 置換されていてもよいアシルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノアルキル、(3) 置換されていてもよいアルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、(4) 飽和異項環基置換カルボニルおよび(5) 置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である前記 1 ～ 5 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

7. 飽和異項環基が窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 から 4 個含有する 4 ～ 7 員の飽和環である前記 5 または 6 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

8. 飽和異項環基がイミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノおよびピロリジニルから選ばれる基である前記 5 ～ 7 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

9. Y における置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1) アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、アミノアルキル、アルキル置換アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、およびアシルアミノアルキルか

ら選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2) アルキルにより置換されていてもよいアミノアルキル、(3) アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルもしくはアルキルでモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル、(4) ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、ホモピペリジニルカルボニルおよびホモピペラジニルカルボニルまたは(5) オキソで置換されていてもよいピロリジニル、オキソで置換されていてもよいピペリジル、オキソで置換されていてもよいピペラジニル、オキソで置換されていてもよいモルホリノ、オキソで置換されていてもよいホモピペリジニルおよびオキソで置換されていてもよいホモピペラジニルから選ばれる飽和異項環基である前記 1～6 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

10. Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、オキソで置換されていてもよいピロリジニル、オキソで置換されていてもよいモルホリノ、ジアルキルカルバモイル、ピロリジニルカルボニル、アルキルならびにアシルアミノアルキルでジ置換されたアミノ、またはジアルキルアミノである前記 1～6 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

11. Yが置換されていてもよいカルバモイルで置換されたアリールもしくは不飽和異項環基である前記 1～3 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

12. Aが単結合またはメチレンである前記 1～11 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

13. Aが単結合またはメチレンであり、Yが不飽和異項環基またはアルキルで置換されていてもよい飽和異項環基である前記 1～4 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

14. Aがテトラメチレンであり、Yが置換されていてもよい飽和異項環基である前記 1～3 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

15. R^{1A} 、 R^{1B} が同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲンまたはアルキルである前記 1～14 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬

理学的に許容しうる塩。

16. R^{2A} 、 R^{2B} が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ、カルボキシ、アルコシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、飽和異項環基置換カルボニルまたは飽和異項環基である前記1～15のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

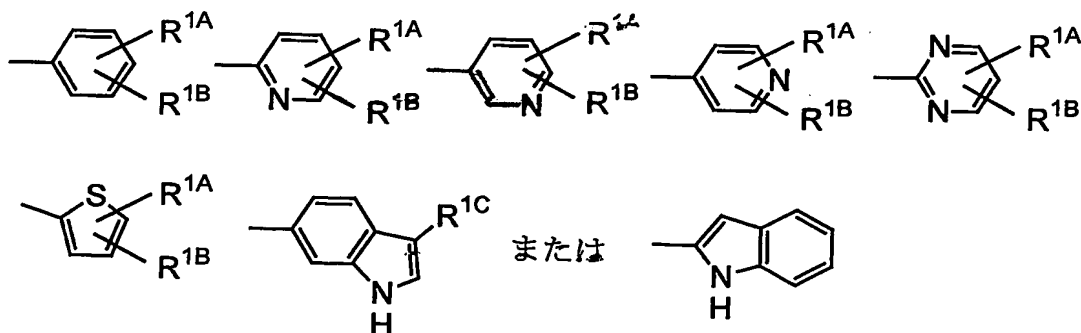
17. 飽和異項環基が、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個含有する4から7員環の飽和異項環基である前記16に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

18. R^{2A} 、 R^{2B} が同一または異なって、それぞれ水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、アミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、 α -ブトキシカルボニルアミノ、ジメチルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メトキシエトキシ、ジメチルカルバモイル、 N -メチル- N -(2-メトキシエチル)カルバモイル、ピロリジニル、ピロリジニルカルボニル、モルホリノカルボニルまたはモルホリノである前記1～17のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

19. R^3 が水素である前記1～18のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

20. R^4 が水素である前記1～19のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

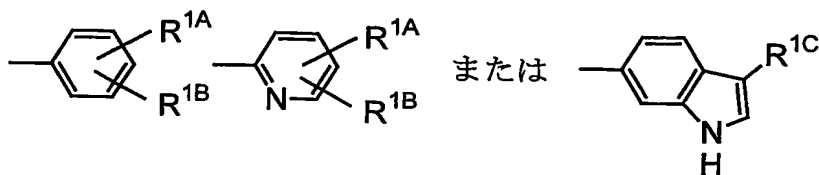
21. 環Xが



(式中、各記号は前記1と同義である。)

である前記 1 ～ 20 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

22. 環 X が



5 (式中、各記号は前記 1 と同義である。)

である前記 21 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

23. (1) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-
 { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミ
 ノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

10 (2) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トラン
 ス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} ア
 ミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(3) N-(4-クロロフェニル)-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1
 15 -イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2
 -カルボキサミド、

(4) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(メチルスルホニル) ア
 ミノ] -3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カル
 ボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(5) 2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-
 20 { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミ
 ノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、

(6) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [(トランス-4-ピロ
 リジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-c] ピ
 リジン-2-カルボキサミド、

25 (7) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3
 - ({ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル]
 カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(8) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メトキシ-3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(9) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(10) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メトキシ-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(11) N- (4-クロロフェニル) -3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(12) 5-アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(13) 5- (アセチルアミノ) -N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(14) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-フルオロ-3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(15) 5-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(16) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メチル-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(17) N²- (5-クロロピリジン-2-イル) -N⁵, N⁵-ジメチル-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミ

ノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、

(18) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-
-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル]
カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

5 (19) t-ブチル (2- {[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カ
ルボニル} -3- {[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)
カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) カルバメート、

(20) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(メチルスルホニル)
アミノ] -3- ({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シク
10 ロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサ
ミド、

(21) N-(4-クロロフェニル)-3- ({[トランス-4-(2-オキソ
ピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b]
ピリジン-2-カルボキサミド、

15 (22) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3- {[(1-ピリジン-4-
-イルピペリジン-4-イル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジ
ン-2-カルボキサミド、

(23) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3- ({[トランス-4-
(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フ
20 ロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(24) t-ブチル [2- {[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カ
ルボニル} -3- ({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シ
クロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル]
カルバメート、

25 (25) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3- ({[トラ
ンス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル}
アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(26) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3- {[(トラ
ンス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ

[3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(27) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-
- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル]
カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、

5 (28) N²- (5-クロロピリジン-2-イル) -N⁵, N⁵-ジメチル-3-
({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カ
ルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、

(29) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- (モルホリン-4-イル
カルボニル) -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシ
10 ル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(30) t-ブチル 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カ
ルボニル} -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)
カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) カルバメート、

15 (31) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メチル-3- ({ [トラ
ンス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル}
アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(32) メチル 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニ
ル} -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボ
ニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

20 (33) 5-ブromo-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [(トラ
ンス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ
[3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(34) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- [(メチルスルホニル)
アミノ] -3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シク
25 ロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキ
サミド、

(35) N- (4-クロロフェニル) -3- ({ [トランス-4- (ジメチルア
ミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2
-カルボキサミド、

(36) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ
[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

5 (37) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ
[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

10 (38) N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵-(2-メトキシエチル)-N⁵-メチル-3-{[(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ [3, 2-b]ピリジン-2,
5-ジカルボキサミド、

(39) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ [3, 2-b]
ピリジン-2-カルボキサミド、

15 (40) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}-
5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フロ [3, 2-b]ピリジン-2-カル
ボキサミド、

20 (41) t-ブチル [2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カル
ボニル}-3-{[(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シ
クロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ [3, 2-b]ピリジン-5-イル]
カルバメート、

(42) 5-ブromo-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]
アミノ}フロ [3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

25 (43) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(モルホリン-4-イル
カルボニル)-3-{[(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)
シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ [3, 2-b]ピリジン-2-カル
ボキサミド、

(44) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-

(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -5-メトキシフロ
[3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(45) 5-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル}
アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(46) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-
- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル]
カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、

(47) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-シアノ-3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル}
アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(48) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-シアノ-3- ({ [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル}
アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(49) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- (ヒドロキシメチル) -3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル]
カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(50) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メトキシ-3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル}
アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(51) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -5- (ピロリジン-1-イルカルボニル; フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(52) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メチル-3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル}
アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(53) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -5-メチルフロ

[3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(54) 5-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

5 (55) N²- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -N⁵, N⁵-ジメチルフロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、

(56) メチル 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ({ [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

10

(57) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

15 (58) 5-アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(59) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

20

(60) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- { [5- (3-オキシモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、

(61) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

25

(62) 6-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(63) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

5 (64) N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵, N⁵-ジメチル-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、

(65) 6-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

10 (66) t-ブチル [2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル] カルバメート、

15 (67) 6-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(68) N-(4-メチルフェニル)-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

20 (69) 2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボン酸、

25 (70) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [5-(3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(71) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(72) N-(4-クロロフェニル)-3-{ [(トランス-4-モルホリン-

4-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(73) 5-ブromo-N-(5-クロロピリジン-2-イル) -3-({[トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(74) N-(5-クロロピリジン-2-イル) -3-({[トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(75) 3-[({[トランス-4-[[3-(アセチルアミノ) プロピル] (メチル) アミノ] シクロヘキシル} カルボニル) アミノ] -N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(76) トランス-N'-(2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルシクロヘキサ-1, 4-ジカルボキサミド、

(77) N-(5-クロロピリジン-2-イル) -3-({[トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(78) 2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-[({[トランス-4-(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} カルボニル) アミノ] フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、

(79) メチル 2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-({[トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(80) メチル 2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-[({[トランス-4-(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} カルボニル) アミノ] フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(81) 2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3

— ({ [トランス—4— (ピロリジン—1—イルカルボニル) シクロヘキシル]
カルボニル} アミノ) フロ [3, 2—b] ピリジン—5—カルボン酸、

(82) N²— (5—クロロピリジン—2—イル) —3— [({トランス—4—
[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} カルボニル) アミノ] —N⁵— (2—メトキシエチル) —N⁵—メチルフロ [3, 2—b] ピリジン—2,
5—ジカルボキサミド、

(83) N²— (5—クロロピリジン—2—イル) —N⁵— (2—メトキシエチル) —N⁵—メチル—3— ({ [トランス—4— (ピロリジン—1—イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2—b] ピリジン—2,
5—ジカルボキサミド

(84) N— (5—クロロピリジン—2—イル) —5—ピロリジン—1—イル—3— { [(トランス—4—ピロリジン—1—イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2—b] ピリジン—2—カルボキサミド、

(85) N— (5—クロロピリジン—2—イル) —5—モルホリン—4—イル—3— { [(トランス—4—ピロリジン—1—イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2—b] ピリジン—2—カルボキサミド、

(86) N— (5—クロロピリジン—2—イル) —3— ({ [トランス—4— (3—オキソモルホリン—4—イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) —5—ピロリジン—1—イルフロ [3, 2—b] ピリジン—2—カルボキサミド、

(87) N— (5—クロロピリジン—2—イル) —5— (ジメチルアミノ) —3— ({ [トランス—4— (3—オキソモルホリン—4—イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2—b] ピリジン—2—カルボキサミド、

(88) N— (5—クロロピリジン—2—イル) —5—モルホリン—4—イル—3— ({ [トランス—4— (3—オキソモルホリン—4—イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2—b] ピリジン—2—カルボキサミド、

(89) N— (5—クロロピリジン—2—イル) —4— (2—メトキシエトキシ) —3— { [(トランス—4—ピロリジン—1—イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2—c] ピリジン—2—カルボキサミド、

(90) N— (5—クロロピリジン—2—イル) —5— (2—メトキシエトキシ)

シ) - 3 - ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(91) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5- (ピロリジン-1-イルカルボニル) - 3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(92) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 4- (2-メトキシエトキシ) - 3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(93) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 4-メトキシ-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(94) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 3- ({ [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) - 5-ピロリジン-1-イルフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(95) N²- (5-クロロピリジン-2-イル) - N⁵- (2-メトキシエチル) - N⁵-メチル-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、

(96) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(97) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5- (ジメチルアミノ) - 3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(98) N-1H-インドール-6-イル-3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(99) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メトキシ-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(100) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ)-5-ピロリジン-1-イルフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(101) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(102) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(103) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ)-5-(2-メトキシエトキシ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(104) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-モルホリン-4-イル-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(105) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ジメチルアミノ)-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(106) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ)-5-モルホリン-4-イルフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(107) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(108) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ジメチルアミノ)-

3- ({ [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(109) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -5-イソプロポキサシフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(110) N-1H-インドール-6-イル-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(111) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -4-シアノ-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(112) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -4-メチル-3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(113) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -4-シアノ-3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

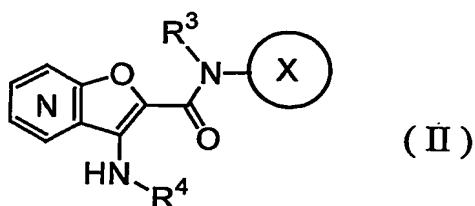
(114) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -4-メチル-3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(115) 4-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、および

(116) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -4-メチル-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド

から選ばれる前記1~22のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

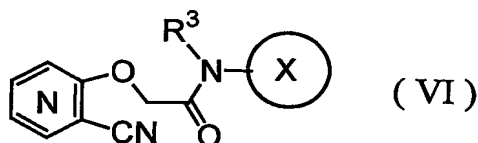
24. 式 (I I)



(式中、各記号は前記 1 と同義である。)

により表される化合物またはその塩。

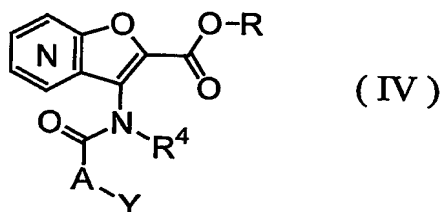
25. 式 (VI)



(式中、各記号は前記 1 と同義である。)

により表される化合物またはその塩。

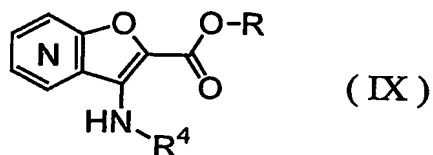
26. 式 (IV)



(式中、R は水素、炭素数 1 ～ 4 個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は前記 1 と同義である。)

により表される化合物またはその塩。

27. 式 (IX)



(式中、R は水素、炭素数 1 ～ 4 個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は前記 1 と同義である。)

により表される化合物またはその塩。

さらに、本発明は、以下の発明も包含する。

28. 化合物 (I) またはその薬理学的に許容しうる塩からなる医薬。

29. 化合物 (I) またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤。

30. 血栓ならびに塞栓によって引き起こされる疾患の予防または治療剤である前記29に記載の活性化血液凝固第X因子阻害剤。

5 31. 血栓ならびに塞栓によって引き起こされる疾患が、安定狭心症、不安定狭心症、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作 (T I A)、くも膜下出血後の脳血管れん縮等の虚血性脳血管障害、冠動脈血栓形成による虚血性心疾患、うつ血性慢性心不全、心筋梗塞、急性心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、肺血管障害、エコノミークラス症候群、腎疾患 (糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、I g A腎症等)、アテローム硬化症を伴った血栓形成、末梢動脈閉塞症、末梢静脈閉塞症、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群 (D I C)、人工血管術後または人工弁あるいは関節置換後の血栓形成、間欠性跛行、経皮的経管式冠動脈形成術 (P T C A) あるいは経皮的経管式冠動脈再開通療法 (P T C R) 等の血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群 (S I R S)、
10 多臓器不全 (M O D S)、体外循環時の血栓形成、採血時の血液凝固、糖尿病性循環障害、移植時の拒絶反応、および移植時の臓器保護あるいは機能改善から選ばれる疾患である前記30に記載の活性化血液凝固第X因子阻害剤。

32. 化合物 (I) またはその薬理学的に許容しうる塩、および薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物。

20 本明細書における各記号で表される置換基について以下に説明する。

(1) Yにおける「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基またはアシルなどがあげられ、なかでも、アルキル、アルキルで置換されていてもよいピペリジルまたはアシルが好ましい。

25 ここで、アルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル等があげられる。このうち、炭素数1から4個のアルキルが好ましい。

アルキルで置換されていてもよいピペリジルとは、例えば、炭素数1から6個

の直鎖または分枝鎖状のアルキル、好ましくは炭素数1から4個のアルキルで置換されていてもよいピペリジルであり、具体的には、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イルなどがあげられる。

- 5 アシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。
- 10

- 15 (2) Yにおける「置換されていてもよいシクロアルキル」とは、(a) 置換されていてもよいアルキル、(b) 置換されていてもよいカルバモイル、(c) 置換されていてもよい飽和異項環式置換カルボニル、(d) 置換されていてもよいアミノ、(e) 置換されていてもよい飽和異項環基などの置換基を有していてもよいシクロアルキルがあげられる。当該シクロアルキルは、例えば、炭素数3から7個のシクロアルキルであって、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがあげられ、好ましくはシクロヘキシルである。
- 20

- 25 (a) 置換されていてもよいアルキルとは、置換基としてアシルまたはアルキルを1ないし2個有していてもよいアミノで置換されていてもよいアルキルを意味し、当該アルキルは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

置換基であるアシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例え

ば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。

5 置換基であるアルキルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

置換されていてもよいアルキルのうち、好ましくは置換されていてもよいアシ
ルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていても
10 よいアミノアルキルであり、より好ましくは、アルキルにより置換されていても
よいアミノアルキルである。

置換されていてもよいアルキルの具体例としては、アミノメチル、メチルアミ
ノメチル、ジメチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、
ジエチルアミノエチル、アセチルアミノメチル、プロピオニルアミノメチル、N
15 -アセチル-N-メチルアミノメチルなどがあげられる。

(5) 置換されていてもよいカルバモイルとは、置換基として置換されていても
よいアルキルを有していてもよいカルバモイルを意味する。

置換基であるアルキルは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状の
アルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ
20 テル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメ
チル、エチルが好ましい。当該アルキルは、炭素数1~4個のアルキルでモノも
しくはジ置換されていてもよいアミノ、水酸基または炭素数1~4個のアルコキ
シで置換されていてもよく、例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、
ジエチルアミノ、水酸基、メトキシ、エトキシなどがあげられる。置換アルキル
25 の具体例としては、アミノエチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、
ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、メトキシエチル、エトキシエチル、メ
トキシプロピルなどがあげられる。

置換されていてもよいカルバモイルの具体例としては、カルバモイル、ジメチ
ルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、

N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)カルバモイル、N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル、N-エチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイルなどがあげられる。

5 (c) 置換されていてもよい飽和異項環式基置換カルボニルとは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個含有する5～7員であって、置換基を有していてもよい飽和環が置換したカルボニルを意味し、具体的には、イミダゾリジニルカルボニル、ピラゾリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリニルカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ホモピペラジニルカルボニル、ホモピペリジルカルボニル、ホモピペリジノカルボニル、ピロリジニルカルボニルなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、ホモピペリジノカルボニル、ホモピペラジニルカルボニルがあげられる。当該飽和異項環基は、置換されていてもよい炭素数1から4個のアルキル（当該アルキルの置換基は、炭素数1から4個のアルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ、炭素数1から4個のアルコキシ、水酸基など）、炭素数1から4個のアルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ、炭素数1から4個のアルコキシ、水酸基、オキソなどで置換されていてもよい。

10

15

20

(d) 置換されていてもよいアミノとは、(i) 置換されていてもよいアシル、(i i) アルコキシカルボニルまたは(i i i) 置換されていてもよいアルキルなどの置換基を有していてもよいアミノを意味する。

ここで、(i) 置換基である置換されていてもよいアシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニ

25

ルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。当該アシルは、飽和異項環基（ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イルなど）、あるいは炭素数1から6個のアシルまたは炭素数1から6個のアルキルにより置換されていてもよいアミノなどにより置換されていてもよい。

(i i) 置換基であるアルコキシカルボニルとは、例えば、炭素数2から7個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニルであり、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどがあげられる。

(i i i) 置換基である置換されていてもよいアルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。当該アルキルは、置換基として、水酸基、置換されていてもよいアミノ、アルコキシカルボニル、シアノおよび飽和異項環基から選ばれる基を有していてもよい。これら置換基のうち、置換されていてもよいアミノとは、炭素数1から6個のアルキル、炭素数1から6個のアシルおよび炭素数2から7個のアルコキシカルボニルから選ばれる基を1ないし2個有していてもよいアミノを意味し、具体的には、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-ホルミル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、第3級ブトキシカルボニルアミノなどがあげられる。アルコキシカルボニルとは、炭素数2から7個のアルコキシカルボニルを意味し、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどがあげられる。飽和異項環基とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有する5または6員であって、置換基を有していてもよい飽和環を意味し、具体的には置換されていてもよいピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルなどがあげられる。

置換されていてもよいアミノの置換基のうち、好ましくは、置換されていても

よいアシル、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルであり、より好ましくは、アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アシルアミノアルキルである。

置換されていてもよいアミノの具体例としては、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-ホルミル-N-メチルアミノ、N-第3級ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-(3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)-N-メチルアミノ、N-(3-アミノプロピル)-N-メチルアミノ、N-(3-(アセチルアミノ)プロピル)-N-メチルアミノ、N-アセチルアミノ、メトキシカルボニルメチルアミノ、シアノメチルアミノ、メトキシカルボニルアミノなどがあげられる。

(e) 置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個有する4〜7員であって、アルコキシカルボニル、アシル、アルキル、オキソなどの置換基を有していてもよい飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、2-オキソオキサゾリジニル、4-オキソオキサゾリジニル、4-オキソテトラヒドロオキサジニル、1,1-ジオキソテトラヒドロイソチアゾリル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、4-メチル-2-オキソピペラジニル、4-アセチル-2-オキソピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、3-オキソモルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、3-オキソモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、2-オキソオキサゾリジニル、4-オキソオキサゾリジニル、4-オキソテトラヒドロオキサジニル、1,1-ジオキソテトラヒドロイソチアゾリル、2-オキソピペラジニル、4-メチル-2-オキソピペラジニル、4-アセチル-2-オキソピペラジニルがあげられる。

(3) Yにおける「置換されていてもよいアリール」とは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和

異項環式置換カルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい飽和異項環基などの置換基を有していてもよいアリールがあげられる。当該アリールは、例えば、炭素数6から14個の芳香族炭化水素基であって、具体的には、フェニル、ナフチルなどがあげられ、好ましくはフェニルである。

- 5 ここで、当該アリールの置換基は、Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基と同義であり、なかでも、置換されていてもよいカルバモイルが好ましい。

- 10 (4) Yにおける「置換されていてもよい飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個含有する5～7員であって、置換基を有していてもよい飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノ、ピロリジニルなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、
- 15 ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニルがあげられる。当該飽和異項環基の置換基としては、例えば、(a) 置換されていてもよいアルキル、(b) 置換されていてもよい飽和異項環基、(c) 置換されていてもよいアシル、(d) 置換されていてもよい不飽和異項環基、(e) オキソなどがあげられる。

- 20 (a) 置換基である置換されていてもよいアルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、当該アルキルは置換基として不飽和異項環基（ピリジルなど）、炭素数1から6個のアルキルで置換されていてもよいアミノなどを有して
- 25 いてもよい。

 (b) 置換基である置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個含有する5または6員であって、オキソなどの置換基を有していてもよい飽和環を意味し、具体的には、ピペリジル、ピロリジニル、2-オキソピロリジニルなどがあげられ、当

該飽和異項環基は置換基として炭素数1から6個のアルキル、炭素数1から6個のアシルなどを有していてもよい。

(c) 置換基である置換されていてもよいアシルとは、例えば、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、
5 具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または
10 分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。当該アシルは、置換されていてもよいアミノ、ピリジルなどにより置換されていてもよい。

(d) 置換基である置換されていてもよい不飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個含有する5または
15 6員の不飽和環を意味し、具体的には、ピリジル、ピリミジル、チアゾリル、オキサゾリニルなどがあげられる。

置換された飽和異項環基の具体例としては、3-オキシモルホリノ、2-オキシピロリジニル、1-イソプロピルピペリジル、1-ジメチルカルバモイルピペリジルなどがあげられる。

(5) Yにおける「置換されていてもよい不飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1~4個、好ましくは1ないし2個含有する5~7員であって、置換基を有していてもよい不飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサ
20 ゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどがあげられ、好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリルがあげられる。当該不飽和異項環基は、置換基として、(a) 置換されていてもよいアミノ、(b) 置換されていてもよいアミノアルキル、(c) 置換されていてもよい飽和異項環基、(d) 置換されていてもよいカルバモイルなどを有

していてもよい。

(a) 置換基である置換されていてもよいアミノの置換基としては、炭素数1から6個のアルキルを有していてもよいアミノで置換された炭素数1から6個のアルキルなどがあげられる。

5 (b) 置換基である置換されていてもよいアミノアルキルとは、炭素数1から6個のアルキルを有するアミノアルキルであって、置換基として、炭素数1から6個のアルキル、不飽和異項環基（オキサゾリニル等）などを有していてもよい。

10 (c) 置換基である置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有する5から7員の飽和環を意味し、具体的には、ホモピペラジニルなどがあげられる。

(d) 置換基である置換されていてもよいカルバモイルとは、Yにおけるシクロアルキルの置換基と同義である。

15 Aにおける「アルキレン」とは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキレンであり、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどがあげられ、このうち、炭素数1から5個のアルキレンが好ましく、特にメチレン、テトラメチレンが好ましい。当該アルキレンはオキソで置換されていてもよく、具体的には、プロピオニル、ブチリル、ペンタノイルなどがあげられる。

20 Aにおける「アルケニレン」とは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルケニレンであり、具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンなどがあげられ、このうち、炭素数2から5個のアルケニレンが好ましい。

25 Aにおける「アルケニリデン」とは、例えば、炭素数2から6個のアルケニリデンであり、具体的には、ビニリデン、プロペニリデン、ブテニリデン、ペンテニリデンなどがあげられる。

R^{1A}、R^{1B}における「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。

R^{1A}、R^{1B}における「アルキル」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エ

チル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメチルが好ましい。

5 R^{1A} 、 R^{1B} における「ハロアルキル」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルにハロゲンが置換したものであって、具体的には、クロロメチル、ジクロロメチル、フルオロメチル、ジフル
オロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどがあげられる。

10 R^{1A} 、 R^{1B} における「アルコキシ」とは、炭素数1から6個、好ましくは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられ、特にメトキシが好ましい。

15 R^{1A} 、 R^{1B} における「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、置換されていてもよい炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルなどがあげられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメチルが好ましい。

R^{1A} 、 R^{1B} において好ましい置換基はハロゲン、アルキルであり、特に塩素、臭素、メチルが好ましい。

20 R^{1C} における「アルキル」、「ハロゲン」とは、 R^{1A} 、 R^{1B} におけるアルキル、ハロゲンと同義であり、 R^{1C} において好ましい置換基は水素である。

R^{2A} 、 R^{2B} における「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられ、好ましくはフッ素、塩素、臭素があげられる。

25 R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよいアルキル」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメチル、エチルが好ましい。当該アルキルは、置換基として、炭素数1から6個のアルキルにより置換されていてもよいアミノ、水酸基、炭素数1から6個のアルコキシ、カルボキシ、炭素数2から7個のアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル

などを有していてもよい。置換されたアルキルの具体例としては、例えば、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシメチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、ジメチルカルバモイルメチルなどがあげられ、特にヒドロキシメチルが好ましい。

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよいアルコキシ」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられ、特にメトキシ、エトキシ、イソプロポキシが好ましい。当該アルコキシは、置換基として、炭素数1から6個のアルキルにより置換されていてもよいアミノ、水酸基、炭素数1から6個のアルコキシなどを有していてもよい。置換されたアルコキシの具体例としては、例えば、アミノエトキシ、ジメチルアミノエトキシ、ヒドロキシエトキシ、メトキシエトキシなどがあげられ、メトキシエトキシが好ましい。

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、炭素数1から6個のアルキル、炭素数1から6個のアシル（例えば、アルカノイル、アルキルチオカルボニル、アルキルスルホニル）、炭素数2から7個のアルコキシカルボニルなどがあげられ、具体的には、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-メチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、*t*-ブトキシカルボニルアミノなどがあげられ、特にアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、*t*-ブトキシカルボニルアミノが好ましい。

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよいアルコキシカルボニル」とは、例えば、炭素数2から7個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニルであり、具体的にはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどがあげられる。当該アルコキシカルボニルは、置換基として、水酸基、炭素数1から6個のアルコキシ、置換されていてもよいアミノなどを有していてもよい。

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、置換されていてもよい炭素数1から6個のアルキルなどがあげられ、当該アルキルは炭素数1から6個のアルキルもしくは炭素数1から6個のアシルによりモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、または炭素数1から6個のアルコキシにより置換されていてもよい。当該カルバモイルの具体例としては、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル、N-メチル-N-メトキシエチルカルバモイル、N-(N, N-ジメチルアミノエチル)カルバモイル、N-(N, N-ジメチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイルなどがあげられ、特にN, N-ジメチルカルバモイル、N-メチル-N-メトキシエチルカルバモイル、N-(N, N-ジメチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイルが好ましい。

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよい飽和異項環基置換カルボニル」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個含有する5～7員であって、置換基を有していてもよい飽和環が置換したカルボニルを意味し、具体的には、イミダゾリジニルカルボニル、ピラゾリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリニルカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ホモピペラジニルカルボニル、ホモピペリジルカルボニル、ホモピペリジノカルボニル、ピロリジニルカルボニルなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、ホモピペリジノカルボニル、ホモピペラジニルカルボニルがあげられる。当該飽和異項環基はオキソなどで置換されていてもよい。

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよい飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個含有する5～7員であって、置換基を有していてもよい飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、

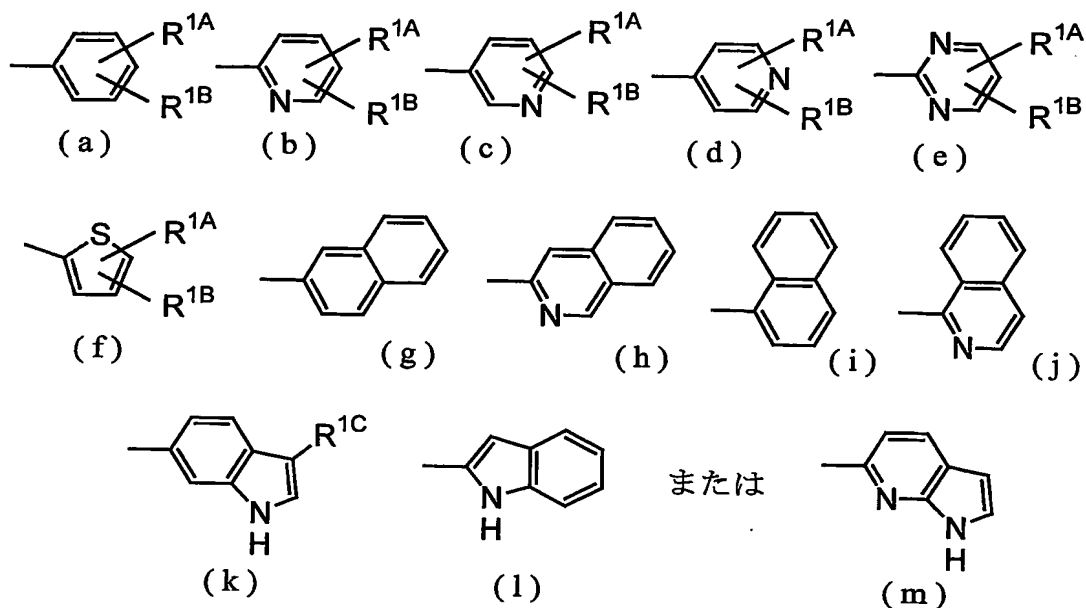
ホモピペリジノ、ピロリジニルなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニルがあげられる。当該飽和異項環基の置換基としては、例えば、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい不飽和異項環基、オキソなどがあげられ、これら置換基はYにおける「置換されていてもよい飽和異項環基」の置換基と同義である。

R^{2A} 、 R^{2B} における「アリール」とは、例えば、炭素数6～14個の芳香族炭化水素があげられ、具体的にはフェニル、ナフチルなどがあげられる。

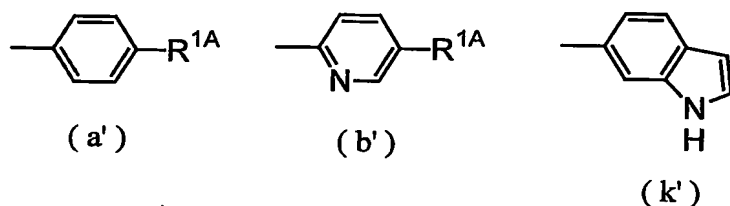
R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよい不飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1～4個、好ましくは1ないし2個含有する5～7員であって、置換基を有していてもよい不飽和環を意味し、具体的には、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどがあげられる。当該不飽和異項環基は、置換基として、モノまたはジ置換されていてもよいアミノ（当該置換基としては炭素数1～4個のアルキルまたは炭素数1～4個のアルカノイルなど）、置換されていてもよいアルキル（当該置換基としては炭素数1～4個のアルキルもしくは炭素数1～4個のアルカノイルなどによりモノまたはジ置換されていてもよいアミノなど）などを有していてもよい。

R^{2A} 、 R^{2B} において好ましい置換基は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルまたは置換されていてもよい飽和異項環基置換カルボニルであり、なかでも水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、イソプロポキシ、アミノ、ジメチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、*t*-ブトキシカルボニルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、*N*-メチル-*N*-メトキシエチルカルバモイル、モルホリノカルボニルまたはピロリジニルカルボニルが好ましい。

環Xは、



があげられ、このうち、(a) ~ (f)、(k) および (l) が好ましく、特に (a)、(b) および (k) が好ましい。とりわけ、以下の基が好ましい。

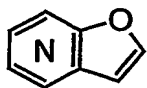


R^3 における「アルキル」とは、例えば、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。なお、 R^3 は特に水素が好ましい。

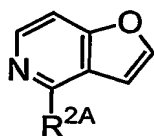
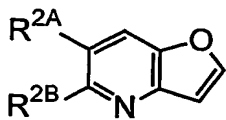
R^4 における「アルキル」とは、例えば、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。なお、 R^4 は特に水素が好ましい。

なお、本明細書において「飽和異項環基」とは、少なくとも1個以上の窒素原子を含有する5~7員の置換されていてもよい飽和異項環基が好ましく、窒素原子に結合手を有する1価基の当該飽和異項環基が特に好ましい。

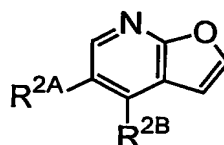
また、環



は、



または



5 が好ましい。

本発明化合物のうち、特に前述の化合物 (1) ~ (110) が好ましい。

本発明の化合物 (I) の薬理学的に許容しうる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩、あるいはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼン
10 スルホン酸などの有機酸との塩、またはアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの金属との塩、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどのアミン類との塩、あるいはリジン、オルニチンなどの塩
15 基性アミノ酸との塩などがあげられる。

本発明化合物 (I) は4級塩とすることもでき、本発明化合物は4級塩も包含される。

また、本発明の化合物 (I) は、分子内塩、水和物、溶媒和物なども包含される。また、本発明化合物 (I) に不斉炭素を有する場合は光学異性体が存在する
20 が、本発明化合物 (I) は、それら異性体の1つあるいは混合物を包含する。さらに、本発明化合物 (I) に二重結合あるいは環上に2つ以上の置換基を持ったシクロアルキレン基を有する場合は、シス体、トランス体、メソ体が存在し、本発明化合物 (I) にカルボニルなどの不飽和結合を有する場合は互変異性体として存在し、本発明化合物 (I) は、それら異性体の1つあるいは混合物を包含す
25 る。

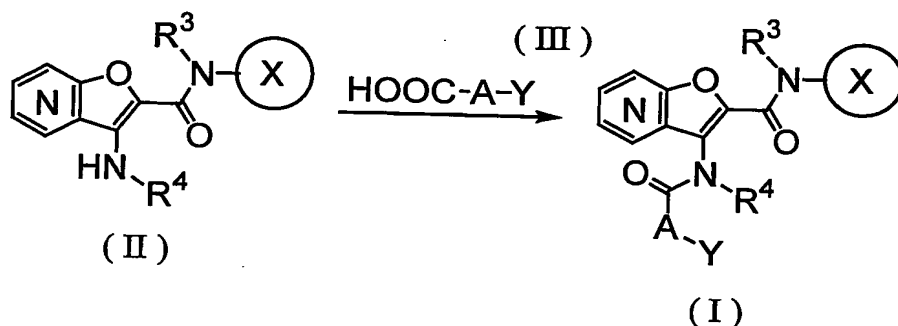
また、本発明の化合物 (I) には、前記の化合物のプロドラッグも含まれる。

プロドラッグとしては、例えば、化合物 (I) におけるアミノ、カルボキシなどの官能基を、通常用いられる保護基を用いて保護したものなどがあげられる。

発明を実施するための最良の形態

5 本発明の化合物は、以下の方法により製造することができる。

方法 1：本発明化合物 (I) は、以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

10 化合物 (I) は、化合物 (I I) と化合物 (I I I) を縮合反応に付すことにより製造することができる。

化合物 (I I) と化合物 (I I I) の縮合反応は、縮合剤を用いて通常の縮合反応に付すか、あるいは化合物 (I I I) を反応性誘導体 (酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル等) に変換した後、化合物 (I I) と反応させることにより製造することができる。

15 (1) 化合物 (I I) と化合物 (I I I) を通常の縮合反応に付す場合、適当な溶媒中で実施することができる。縮合反応に用いる縮合剤としては、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-(N, N-ジメチルアミノ) プロピル) カルボジイミド (EDC) あるいはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、シアノリン酸ジエチル (DEPC) 等があげられ、とりわけ、DCC、EDC 又はその塩酸塩が好ましい。

20

本反応の反応温度は通常 0℃ から 100℃ であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の温度を適宜選択することができる。反応時間は通常 30 分から 24 時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択するこ

とができる。

(2) 化合物 (I I I) の反応性誘導体を用いる場合、常法により、化合物 (I I I) をハロゲン化剤 (塩化チオニル、臭化チオニル、オキサリルクロリド等) を用いて酸ハライドに変換するか、またはクロロ炭酸エステル (クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等)、酸クロリド (2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド等) を用いて混合酸無水物に変換するか、あるいは、1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールもしくはp-ニトロフェノール等の活性エステル、または低級アルコールエステル (メチルエステル、エチルエステル等) に変換した後、適当な溶媒中または無溶媒で必要に応じて脱酸剤の存在下で化合物 (I I) と縮合反応に付することができる。

上記縮合反応では、酸ハライドに変換する方法が好ましい。

なお、酸ハライドに変換する方法では、ジメチルホルムアミドなどを触媒として添加することにより反応を加速させることができる。

また、上記縮合反応では、4-ジメチルアミノピリジンなどを添加することにより、縮合反応を進行させる、あるいは加速させることができる。

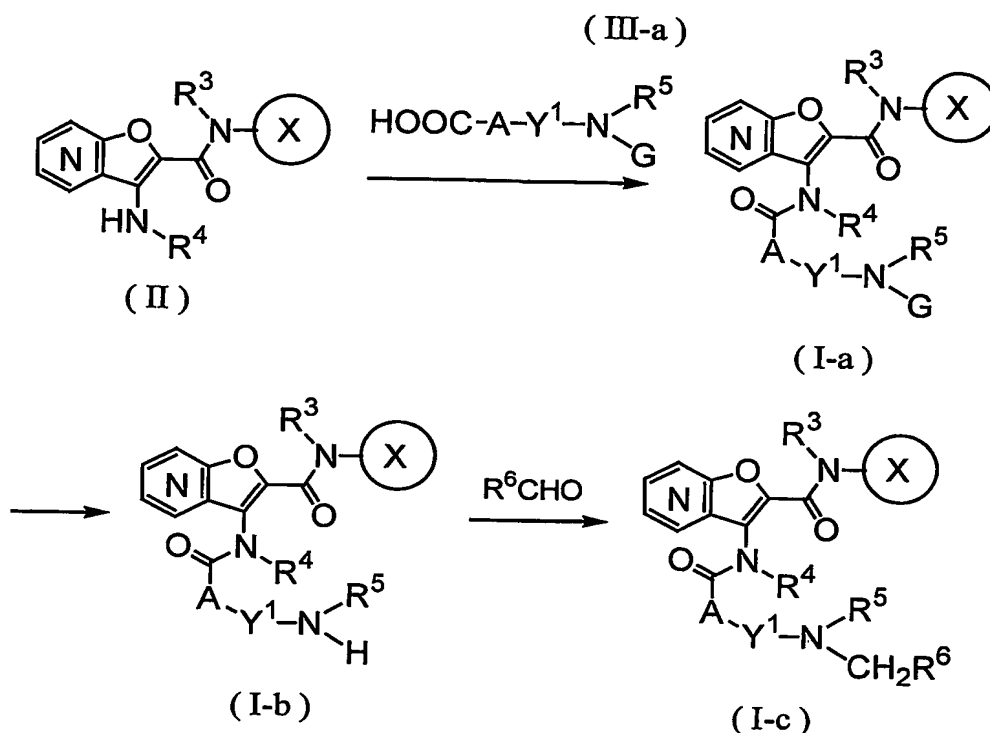
必要に応じて使用される脱酸剤としては、無機塩基又は有機塩基などを用いることができる。無機塩基としては、例えば、炭酸アルカリ金属類 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、炭酸水素アルカリ金属類 (炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、水酸化アルカリ金属類 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等) などをあげることができ、有機塩基としては、例えば、鎖状アルキル三級アミン類 (トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)、環状三級アミン類 (1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン等)、芳香族三級アミン類 (N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン)、ピリジン、ルチジン、コリジンなどがあげられる。とりわけ、本反応では、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンが好ましい。なお、本反応で脱酸剤を使用する場合、脱酸剤を溶媒として使用することもできる。

本反応の反応温度は通常 -20°C から溶媒の還流温度であり、必要に応じて、これ以下の温度を適宜選択することができる。反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

5 上記縮合反応で溶媒を用いる場合、溶媒としては反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ハロゲン系溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等）、エス
10 テル系溶媒（酢酸エチル等）、アミド系溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、ニトリル系溶媒（アセトニトリル等）、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジン、水などがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。とりわけ、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、テトラヒ
15 ドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ピリジンが好ましく、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンおよびこれらの混合溶媒がより好ましい。

方法2：化合物（I）において、Yが基 $-N(G)R^5$ 、 $-NHR^5$ 、または $-N(R^5)CH_2R^6$ により置換されたシクロアルキルである化合物（I-a）、
20 化合物（I-b）または化合物（I-c）は、以下の方法により製造することができる。

41



(式中、Y¹はシクロアルキレンを、R⁵は水素、アルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたは不飽和異項環基を、R⁶は置換されていてもよいアルキルまたは不飽和異項環基を、Gは第3級ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどのアミノ保護基を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (I I) と化合物 (I I I - a) を縮合して化合物 (I - a) とした後、アミノ保護基を除去することにより、化合物 (I - b) を製造することができる。さらに、化合物 (I - b) をアルデヒド化合物 R⁶CHO を用いて還元的アルキル化反応に付すことにより化合物 (I - c) を製造することができる。

化合物 (I I) と化合物 (I I I - a) との縮合反応は、方法 1 と同様の条件により行うことができる。

化合物 (I - a) の脱保護は、有機合成化学の分野における公知の方法により行うことができ、例えば、化合物 (I - a) において G が第 3 級ブトキシカルボニルの場合は、適当な溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノールなど) 中、酸 (塩酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸など) と処理することにより化合物 (I - b) を製造することができる。

化合物 (I-b) の還元的アルキル化反応は、適当な溶媒中、還元剤の存在下で、アルデヒド化合物 R^6CHO と反応させることにより行うことができる。

還元的アルキル化反応に用いられる還元剤としては、アミド結合などに影響を及ぼさない還元剤であればいかなるものでもよく、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの金属還元試薬があげられる。

還元的アルキル化反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ハロゲン系溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等)、エーテル系溶媒 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、ニトリル系溶媒 (アセトニトリル等)、芳香族炭化水素系溶媒 (ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アルコール系溶媒 (メタノール、エタノール、プロパノール等)、水等があげられ、必要に応じて、これら2以上の溶媒の混合物であってもよい。なかでも、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、プロパノール等が好ましい。

還元的アルキル化反応の反応温度は、通常 -10°C から溶媒の還流温度であり、とりわけ、氷冷下から室温が好ましい。また、反応時間は、通常30分から24時間であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

また、上記還元剤に代えて、本反応は金属触媒 (パラジウム-炭素、白金-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等) 存在下で水素を用いた接触還元反応により行うことができる。

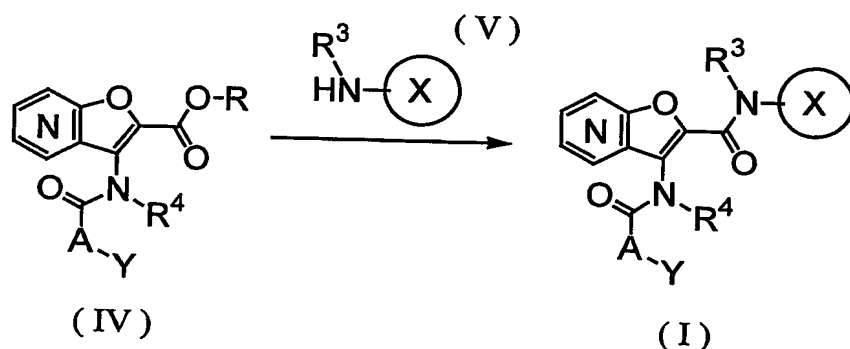
本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、エーテル系溶媒 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、エステル系溶媒 (酢

酸エチル等)、芳香族炭化水素系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール等)、水等があげられ、必要に応じて、これら2以上の溶媒の混合物であってもよい。なかでも、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノールが好ましい。

本反応の反応温度は、通常 -10°C から溶媒の還流温度であり、とりわけ、氷冷下から室温が好ましい。本反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

なお、還元的アルキル化反応は、反応を円滑に進行させるため、酢酸等の有機酸あるいは塩酸等の鉱酸を添加してもよい。

方法3: 本発明化合物(I)は、以下の方法によっても製造することができる。



(式中、Rは水素、炭素数1～4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(I)は、化合物(IV)と化合物(V)を縮合反応に付すことにより製造することができる。

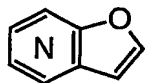
化合物(IV)と化合物(V)との縮合反応は、無溶媒中加熱するか、または適当な溶媒中、化合物(V)をトリ低級アルキルアルミニウム(トリメチルアルミニウムなど)またはジエチルジヒドロアルミニウムナトリウムなどを用いて対応するアルミニウムアミド化合物とした後、化合物(IV)と反応させることにより実施することができる。

溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、ハロゲン系溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等)、芳香族炭化水素系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル系溶媒(ジ

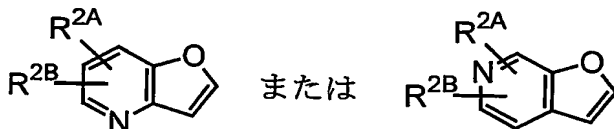
エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、
1, 2-ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、
N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、
炭化水素系溶媒 (ヘキサン等)、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ル
チジンまたはこれらの混合溶媒があげられ、とりわけ、ジクロロメタン、クロロ
ホルム、トルエン、キシレン、ヘキサンが好ましい。

本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、例えば、 -10°C ～
溶媒の沸点、とりわけ、氷冷下～ 60°C で好適に実施することができる。反応時
間は、用いる溶媒により異なるが、通常1～12時間であり、好ましくは2～8
時間である。

方法4：化合物 (I I) において、 R^4 が水素であり、環

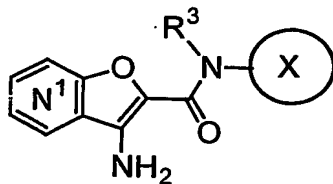


が



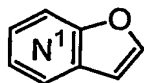
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物、すなわち、式 (I I-a)



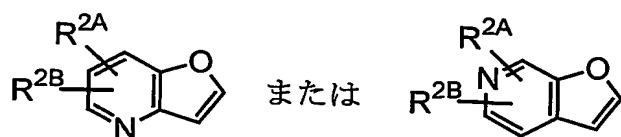
(II-a)

(式中、環



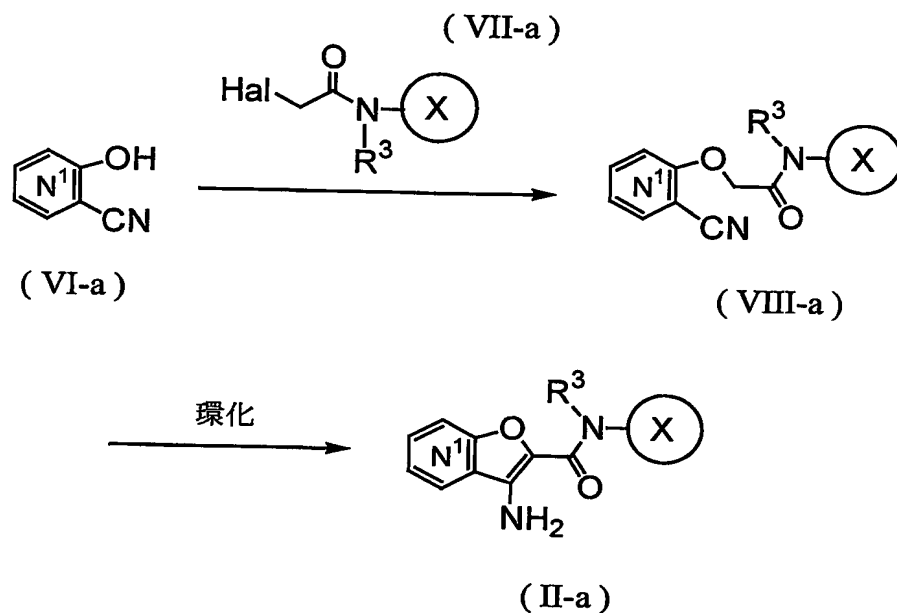
は

45



を示し、他の記号は前記と同義である。)

により表される化合物は、以下の方法により製造することができる。



5 (式中、H a l は塩素、臭素などのハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

(1) 化合物 (V I - a) のO-アルキル化反応は、塩基の存在下、必要に応じて適当な溶媒中で行うことができる。

10 O-アルキル化反応で用いる塩基としては、例えば、無機塩基、有機塩基などをあげることができる。無機塩基としては、炭酸アルカリ金属類 (炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、炭酸水素アルカリ金属類 (炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、水酸化アルカリ金属類 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、水素化アルカリ金属類 (水素化ナトリウム類) などをあげることができる。O-アルキル化反応では、塩基とともにハロゲン化物 (ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化カリウム、臭化リチウムなど)、好ましくはヨウ化物 (ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化カリウムなど) を使用して行う。

15

有機塩基としては、鎖状アルキル三級アミン類（トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）、環状三級アミン類（1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナー 5-エン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン等）、芳香族三級アミン類（N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン等）、ピリジン、ルチジン、コリジンなどをあげることができる。また、アルコキシアルカリ金属類（ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等）などの塩基も用いることができる。本反応では、とりわけ、炭酸アルカリ金属類を用いることが好ましい。なお、本反応においては、上記塩基を溶媒として用いることもできる。

O-アルキル化反応で用いる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ケトン系溶媒（アセトン、メチルエチルケトン等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等）、アミド系溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、ニトリル系溶媒（アセトニトリル等）、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジンなどがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。とりわけ、ケトン系溶媒、アミド系溶媒が好ましい。

本反応の反応温度は、通常氷冷下から溶媒の還流温度である。本反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

(2) 化合物(VIII-a)の環化反応は、必要に応じて適当な溶媒中、塩基と処理することにより行うことができる。

環化反応に用いられる塩基としては、上記O-アルキル化反応で用いる塩基と同様の塩基を使用することができ、とりわけ、炭酸アルカリ金属類、t-ブトキシカリウム、環状三級アミン類が好ましい。

環化反応で溶媒が用いられる場合、溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ケトン系溶媒（アセトン、メ

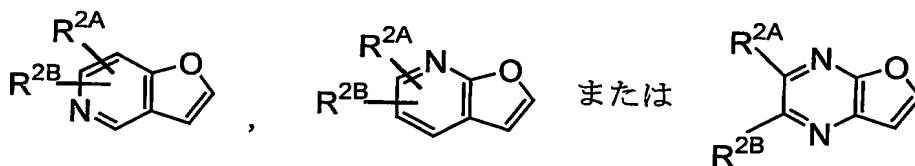
チルエチルケトン等)、芳香族炭化水素系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒(N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、ニトリル系溶媒(アセトニトリル等)、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブタノール、t-ブタノール等)、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジンなどがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。なかでも、ケトン系溶媒、アミド系溶媒、アルコール系溶媒が好ましく、とりわけ、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ブタノールが好ましい。

本反応の反応温度は、通常氷冷下から溶媒の還流温度である。環化反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を選択することもできる。

方法5: 化合物(II)において、R⁴が水素であり、環

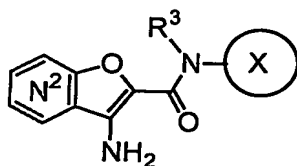


が



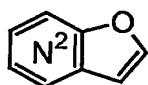
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物、すなわち、式(II-b)

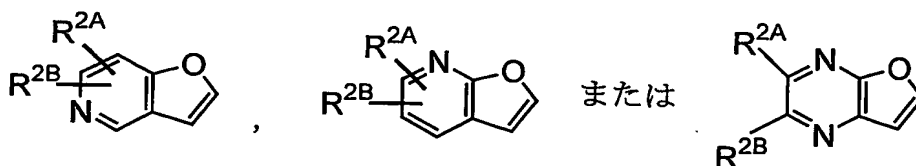


(II-b)

(式中、環

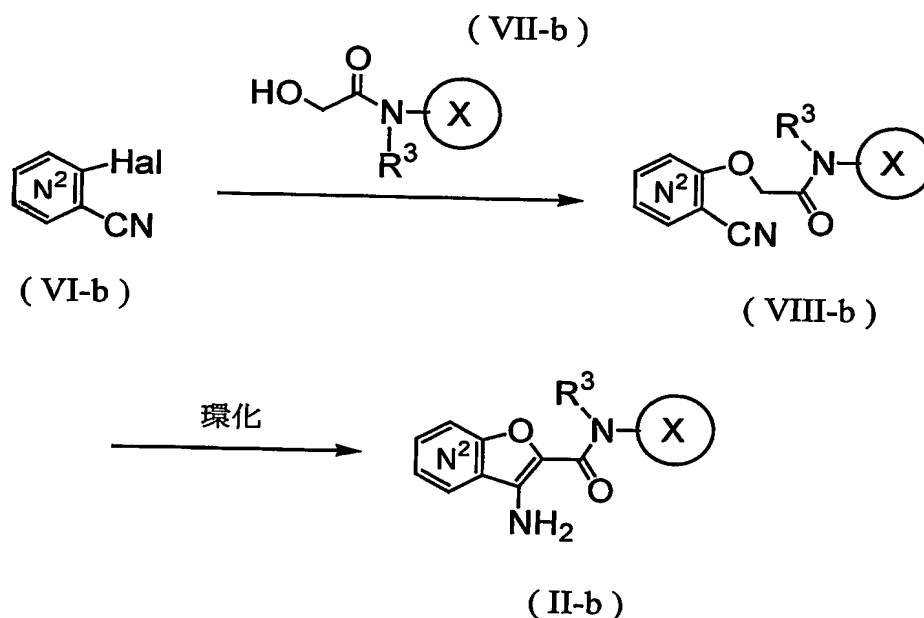


は



を示し、他の記号は前記と同義である。)

5 により表される化合物は、以下の方法により製造することができる。



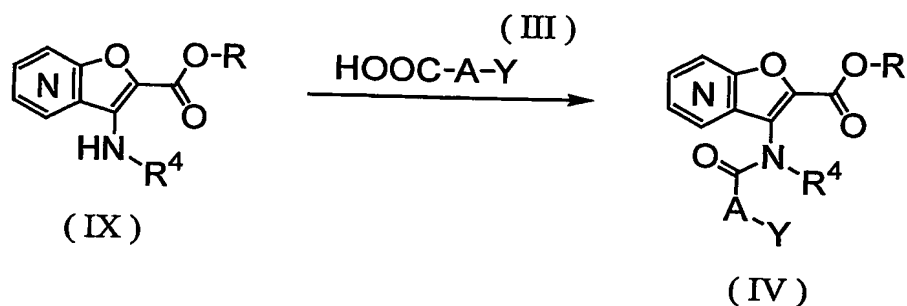
(式中、各記号は前記と同義である。)

(1) 化合物(VI-b)と化合物(VIII-b)との反応は、塩基の存在下、必要に応じて適当な溶媒中で行うことができる。本反応で用いる塩基としては、炭酸アルカリ金属類(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、水素化アルカリ金属類(水素化ナトリウム等)、アルコキシアルカリ金属類(ナトリウムメトキシド、カリウムtertブトキシド等)が好ましく、とりわけ水素化ナトリウムが好ましい。用いる溶媒としては、アミド系溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジン等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等)が好ましく、と

りわけN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が好ましい。

(2) 化合物(V I I I - b) の環化反応は、方法3の環化反応と同様の条件で行うことができる。

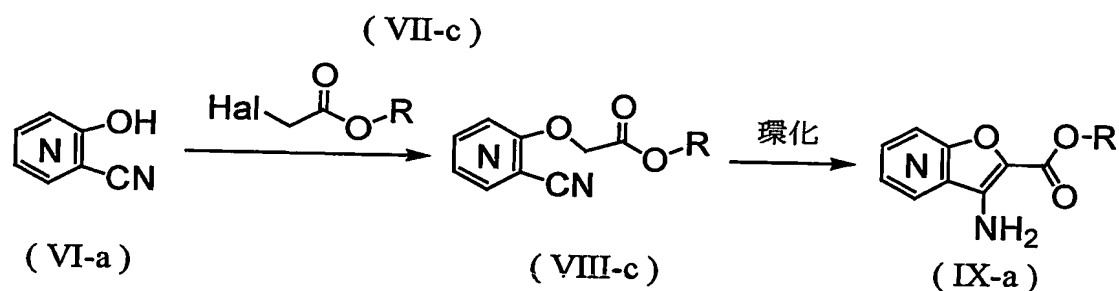
5 方法6：化合物(I V) は、以下の方法で製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(I V) は、化合物(I X) と化合物(I I I) を縮合反応に付すことにより製造することができる。本縮合反応は、方法1と同様の条件で実施するこ
10 とができる。

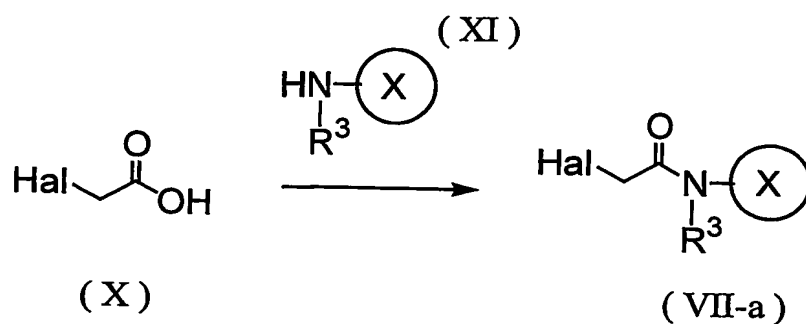
方法7：化合物(I X) において、R⁴が水素の化合物(I X-a) は、以下の方法で製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

15 化合物(V I - a) を化合物(V I I - c) と塩基の存在下でO-アルキル化反応に付して化合物(V I I I - c) とした後、環化させることにより化合物(I X-a) を製造することができる。本O-アルキル化反応および環化反応は方法4と同様の条件で実施することができる。

方法8：化合物(V I I - a) は、以下の方法により製造することができる。

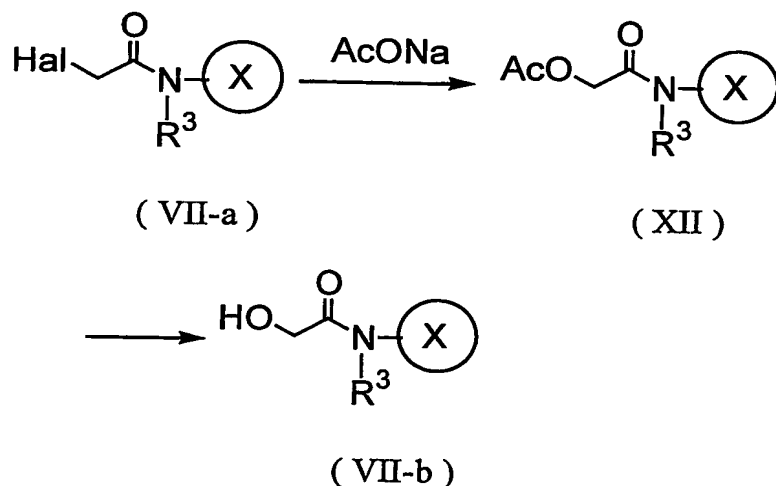


(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(VII-a)は、化合物(X)と化合物(XI)を縮合剤を用いて通常の縮合反応に付すか、あるいは化合物(X)を反応性誘導体(酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル等)に変換した後、化合物(XI)と反応させることにより製造することができる。

本反応は、方法1と同様の条件により行うことができ、特に、化合物(X)の反応性誘導体(酸ハライド)を用いて行うことが好ましい。

方法9：化合物(VII-b)は、以下の方法により製造することができる。



(式中、Acはアセチルを示し、他の記号は前記と同義である。)

ハライドを水酸基に変換する一般的な方法に準じて、適当な溶媒中で化合物(VII-a)と酢酸ナトリウムを反応させ、得られた化合物(XII)を加溶媒分解あるいは加水分解することにより化合物(VII-b)を製造することができる。

本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれ

ばいかなるものでもよく、アミド系溶媒（N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、1，3－ジメチルー2－イミダゾリジノン等）を用いることが好ましい。

本反応の反応温度は通常0℃～100℃であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の温度を適宜選択することができる。本反応の反応時間は通常30分
5 から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

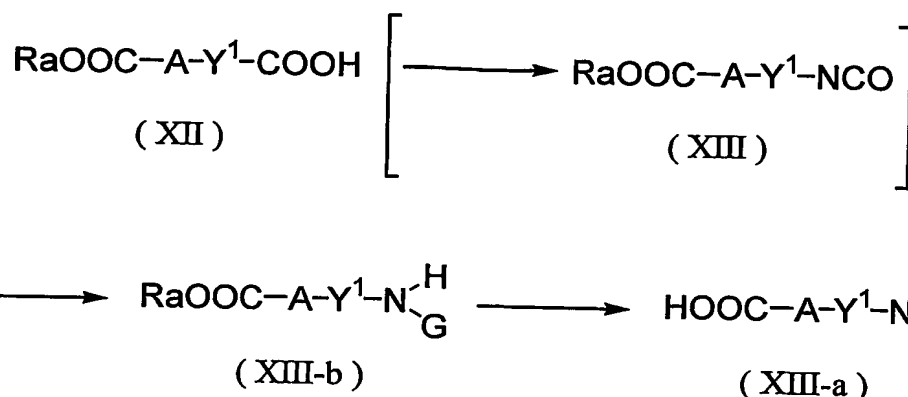
化合物（VII－b）は化合物（XII）をアルコール（メタノール、エタノールなど）、水などの溶媒中で無機塩基等と処理するか、もしくは不活性溶媒中
10 でアルコキシアルカリ金属類または無機塩基と処理することにより製造することができる。

本反応に用いられる無機塩基としては、炭酸アルカリ金属類（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）、水酸化アルカリ金属類（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）などがあげられ、とりわけ、炭酸アルカリ金属類が好ましい。
15

本反応に用いられるアルコキシアルカリ金属類としては、ナトリウムメトキシド、カリウムt－ブトキシドなどがあげられる。

本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、
20 プロパノール、2－ブタノール等）、水、アミド系溶媒（N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、1，3－ジメチルー2－イミダゾリジノン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等）などがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。なかでも、メタノール、水が好ましい。
25

方法10：化合物（III－a）において、R⁵が水素の化合物は、以下の方法により製造することができる。



(式中、R a はメチルなどのアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (X I I) を適当な溶媒中、塩基の存在下、必要に応じて活性化剤の存在下でアジ化剤と処理してクルチウス (Curtius) 転位反応に付することにより化合物 (X I I I) とした後、アルコールと処理することにより化合物 (X I I I - b) とし、加水分解することにより化合物 (X I I I - a) を製造することができる。

クルチウス転位反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどがあげられる。

クルチウス転位反応に必要なに応じて用いられる活性化剤としては、クロル炭酸メチル、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソプロピル、クロル炭酸イソブチル、クロル炭酸フェニルなどがあげられる。

クルチウス転位反応に用いられるアジ化剤としてはアジ化ナトリウム、ジフェニルリン酸アジドなどがあげられる。

クルチウス転位反応に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロエタン、酢酸エチル、アセトニトリル、第3級ブチルアルコール、などがあげられる。なお、第3級ブチルアルコールを溶媒として使用する場合は、必ずしも下記のアアルコール処理を行う必要はなく、上記処理のみで化合物 (X I I I - b) を得ることができる。

クルチウス転位反応の反応温度は通常 -20 ~ 150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

クルチウス転位反応の反応時間は、通常30分から10時間の範囲であり、必

要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物 (X I I I - b) への反応に用いられるアルコールとしては、例えば、フェニルを有していてもよい炭素数 1 ~ 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルコールであり、具体的には、メタノール、エタノール、第 3 級ブチルアルコール、ベンジルアルコールなどがあげられる。

化合物 (X I I I - b) への反応の反応温度は通常 - 2 0 °C ~ 溶媒の還流温度であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

化合物 (X I I I - b) への反応の反応時間は、通常 3 0 分から 2 4 時間の範囲であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

本方法で得られた化合物 (X I I I - b) を有機合成化学の分野で通常用いられる公知の加水分解反応に付すことにより、化合物 (X I I I - a) へ誘導することができる。

方法 1 1 :

本発明化合物において、アミノ基を有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、N-アルキル化またはN-アシル化をすることができる。本発明化合物において、カルバモイル基、アミド基を有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、N-アルキル化することができる。本発明化合物において、カルボキシ基を有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、エステル化、アミド化をすることができる。また、本発明化合物において、エステル、アミドを有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、加水分解または還元することにより対応するカルボン酸化合物、アルコール化合物またはアミン化合物に変換することができる。

本発明化合物において、アリールあるいは不飽和異項環上にハロゲンを有する場合、パラジウムあるいはニッケル触媒を用いたカップリング反応などの有機合成化学の分野における公知の方法により、対応するアリール、不飽和異項環基、置換されていてもよいアミノ基またはアルコキシ基に変換することができる。

また、上記と同様のカップリング反応を一酸化炭素雰囲気で行うことにより、アルコキシカルボニル基または置換されていてもよいカルバモイル基に変換することができる。

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの有機合成化学の分野における公知の方法により単離精製することができる。

本発明の化合物（I）またはその薬理学的に許容しうる塩は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することから、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモットなど）に対して、血栓ならびに塞栓によって引き起こされる各種疾患、例えば、安定狭心症、不安定狭心症、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）、くも膜下出血後の脳血管れん縮等の虚血性脳血管障害、冠動脈血栓形成による虚血性心疾患、うっ血性慢性心不全、心筋梗塞、急性心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、肺血管障害、エコノミークラス症候群、腎疾患（糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、IgA腎症等）、アテローム硬化症を伴った血栓形成、末梢動脈閉塞症、末梢静脈閉塞症、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群（DIC）、人工血管術後または人工弁あるいは関節置換後の血栓形成、間欠性跛行、経皮的経管式冠動脈形成術（PTCA）あるいは経皮的経管式冠動脈再開通療法（PTR）等の血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成、採血時の血液凝固、糖尿病性循環障害、移植時の拒絶反応、移植時の臓器保護あるいは機能改善などの予防または治療に有用である。

また、本発明化合物は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有すると同時に、毒性が軽減され、既存抗凝固薬の副作用（出血など）がほとんどみられない特徴を有する。

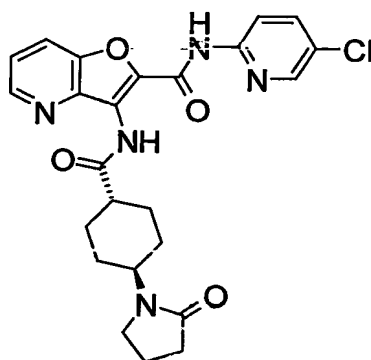
本発明の化合物（I）またはその薬理学的に許容しうる塩は、当該化合物の治療上有効量および薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物に製剤化することができる。薬理学的に許容される担体としては、希釈剤、結合剤（シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガカント、ポリビニルピロリドン）、賦形剤（乳糖、ショ糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ）、崩壊剤（バレイショデンプン）および湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム）等を挙げることができる。

本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容しうる塩は、経口的または非経口的に投与することができ、適当な医薬製剤として用いることができる。経口的に投与する場合の適当な医薬製剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの固体制剤、あるいは溶液製剤、懸濁製剤または乳化製剤などが挙げられる。非経口的に投与する場合の適当な医薬製剤としては、坐剤、注射用蒸留水、生理食塩水またはブドウ糖水溶液などを用いた注射剤または点滴製剤、あるいは吸入剤等が挙げられる。

本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態或いは疾患の種類・程度によっても異なるが、通常、1日当たり約0.1～50mg/kg、とりわけ約0.1～30mg/kg程度とするのが好ましい。

以下、本発明を実施例、参考例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

実施例1：N-（5-クロロピリジン-2-イル）-3-（{[トランス-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）シクロヘキシル]カルボニル}アミノ）フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



参考例2で得られたトランス-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）シクロヘキサンカルボン酸22.0gを塩化チオニル150mlに溶解し、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルム500mlに懸濁し、氷冷下、参考例24で得られた3-アミノ-N-（5-クロロピリジン-2-イル）フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキアミド20.0gを少しずつ加えた。続いて、ピリジン56mlを滴下した後、反応液を室温に戻し、15

時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／1に続き、クロロホルム）にて精製した。得られた残渣を加温下で酢酸エチルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物32. 2 gを得た。

APCI-MS M/Z : 482 / 484 [M+H]⁺。

また、表題化合物をメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、硫酸および塩酸と常法にて処理することにより、対応する表題化合物の塩を得た。

・メタンスルホン酸塩

: APCI-MS M/Z : 482 / 484 [M+H]⁺。

・2メタンスルホン酸塩

: APCI-MS M/Z : 482 / 484 [M+H]⁺。

・ベンゼンスルホン酸塩

: APCI-MS M/Z : 482 / 484 [M+H]⁺。

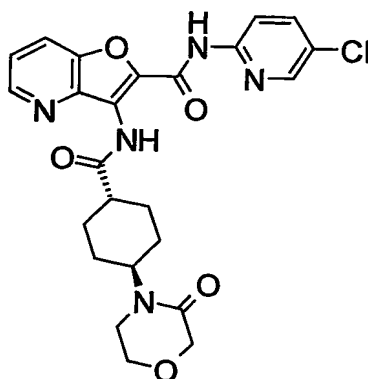
・2ベンゼンスルホン酸塩

: APCI-MS M/Z : 482 / 484 [M+H]⁺。

・硫酸塩: APCI-MS M/Z : 482 / 484 [M+H]⁺。

・塩酸塩: APCI-MS M/Z : 482 / 484 [M+H]⁺。

実施例2: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 4 で得られたトランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸 118 mg を塩化チオニル 3 ml に溶解し、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルム 5 ml に溶解し、氷冷下、参考例 24 で得られた 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキアミド 100 mg を加えた。続いて、ピリジン 280 μ l を加え、反応液を室温に戻し、12 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=10/1）にて精製した。得られた固体を酢酸エチル-ジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 120 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 498/500 [M+H]⁺。

実施例 3~78

対応するアミノ化合物とカルボン酸化合物を実施例 2 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

表 1

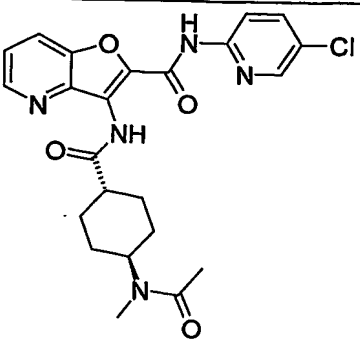
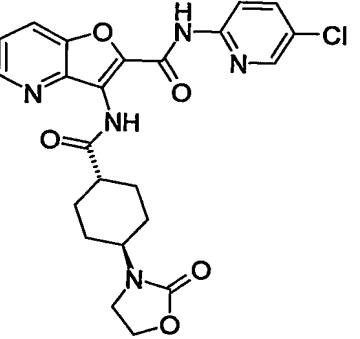
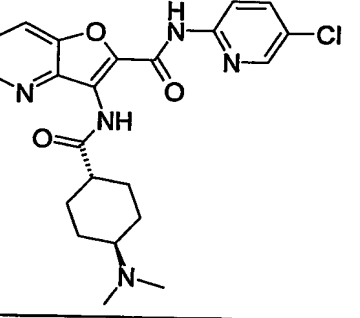
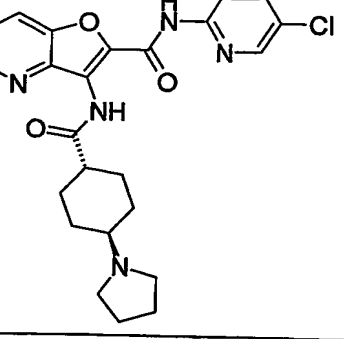
実施例 番号	構造式	恒数等
3		APCI-MS M/Z: 470/472[M+H] ⁺
4		APCI-MS M/Z: 484/486[M+H] ⁺
5		APCI-MS M/Z: 442/444[M+H] ⁺
6		APCI-MS M/Z: 468/470[M+H] ⁺

表 2

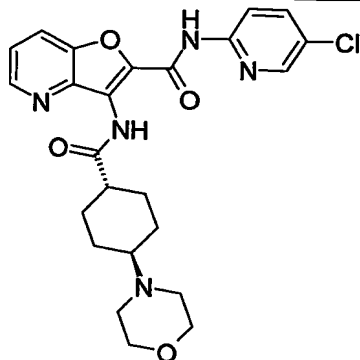
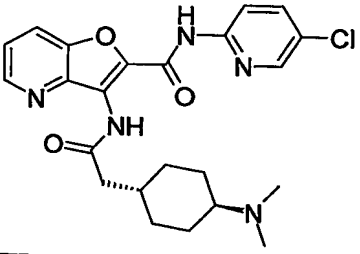
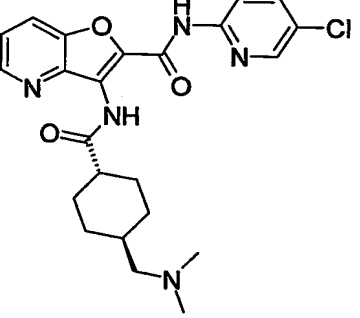
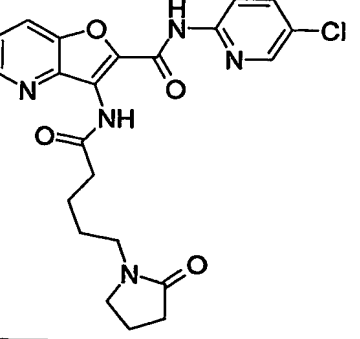
実施例 番号	構造式	恒数等
7		APCI-MS M/Z: 484/486[M+H] ⁺
8		APCI-MS M/Z: 456/458[M+H] ⁺
9		APCI-MS M/Z: 456/458[M+H] ⁺
10		APCI-MS M/Z: 456/458[M+H] ⁺

表 3

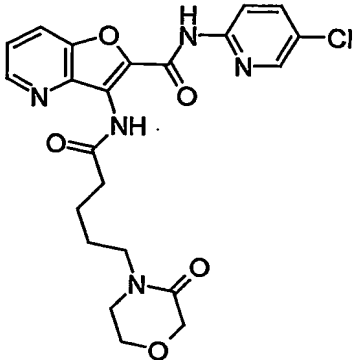
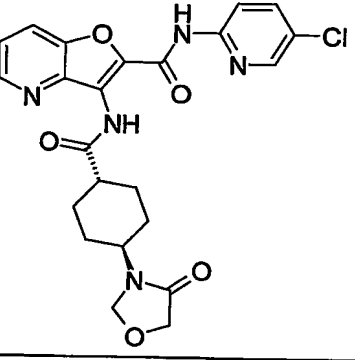
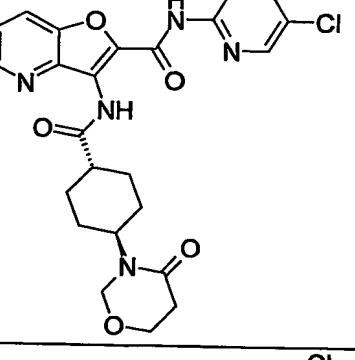
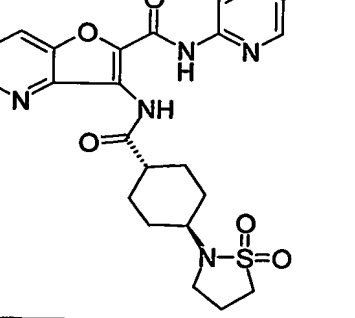
実施例 番号	構造式	恒数等
1 1		APCI-MS M/Z: 472/474[M+H] ⁺
1 2		APCI-MS M/Z: 484/486[M+H] ⁺
1 3		APCI-MS M/Z: 498/500[M+H] ⁺
1 4		APCI-MS M/Z: 518/520[M+H] ⁺

表 4

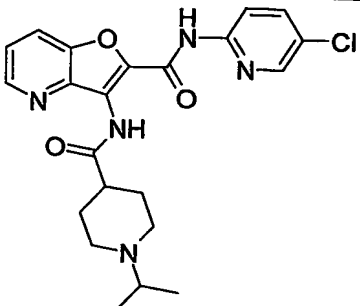
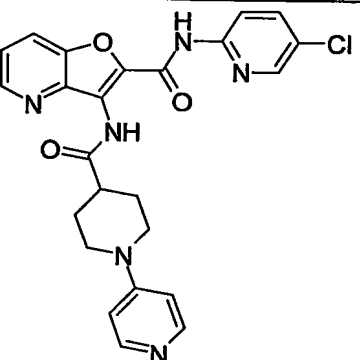
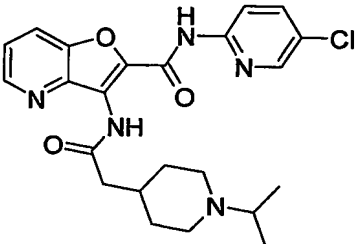
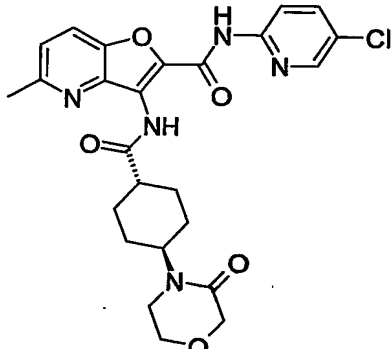
実施例 番号	構造式	恒数等
1 5		APCI-MS M/Z: 442/444[M+H] ⁺
1 6		ESI-MS M/Z: 477/479[M+H] ⁺
1 7		APCI-MS M/Z: 456/458[M+H] ⁺
1 8		APCI-MS M/Z: 512/514[M+H] ⁺

表 5

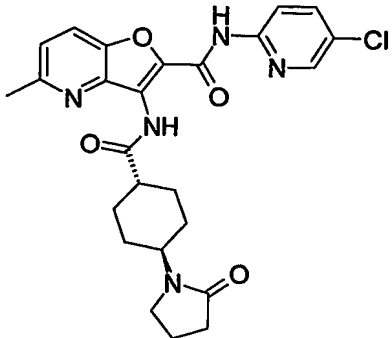
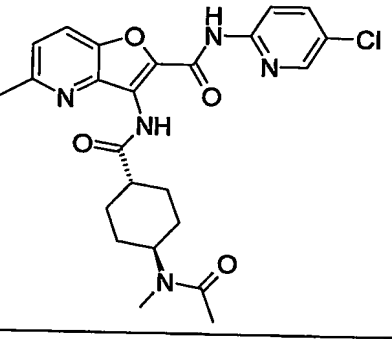
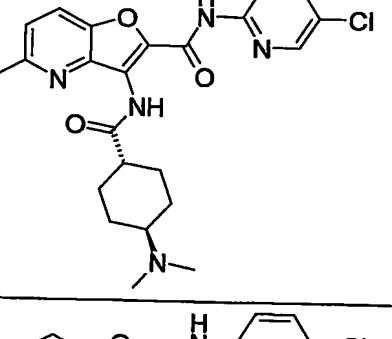
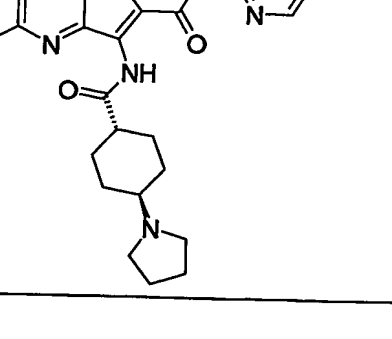
実施例 番号	構造式	恒数等
19		APCI-MS M/Z: 496/498[M+H] ⁺
20		APCI-MS M/Z: 484/486[M+H] ⁺
21		APCI-MS M/Z: 456/458[M+H] ⁺
22		APCI-MS M/Z: 482/484[M+H] ⁺

表 6

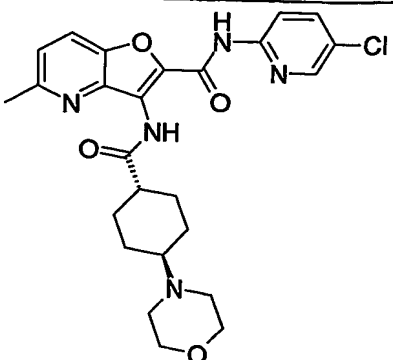
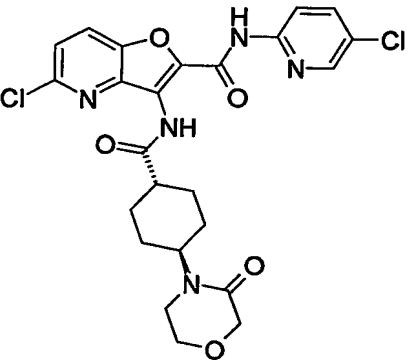
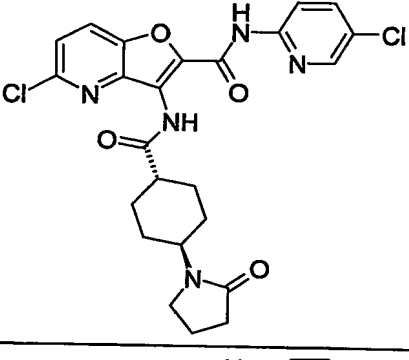
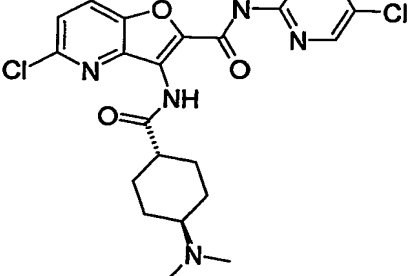
実施例 番号	構造式	恒数等
2 3		APCI-MS M/Z: 498/500[M+H] ⁺
2 4		APCI-MS M/Z: 532/534[M+H] ⁺
2 5		APCI-MS M/Z: 516/518[M+H] ⁺
2 6		APCI-MS M/Z: 476/478[M+H] ⁺

表 7

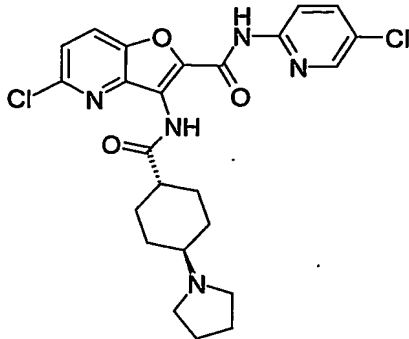
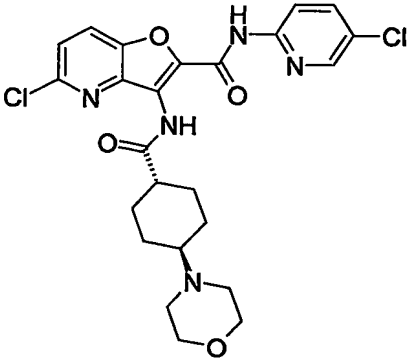
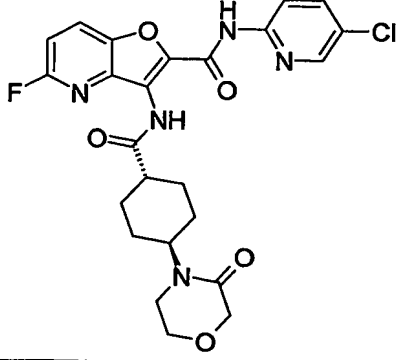
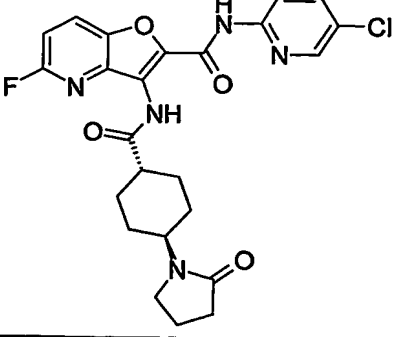
実施例 番号	構造式	恒数等
27		APCI-MS M/Z: 502/504[M+H] ⁺
28		APCI-MS M/Z: 518/520[M+H] ⁺
29		APCI-MS M/Z: 516/518[M+H] ⁺
30		APCI-MS M/Z: 500/502[M+H] ⁺

表 8

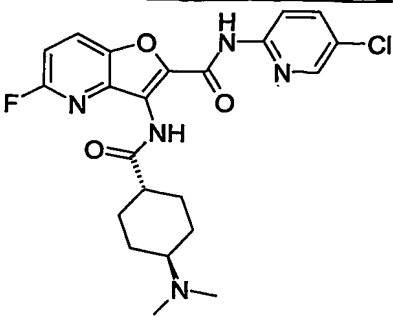
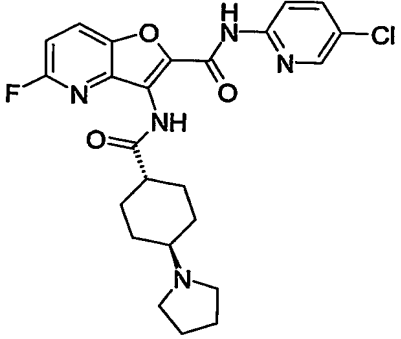
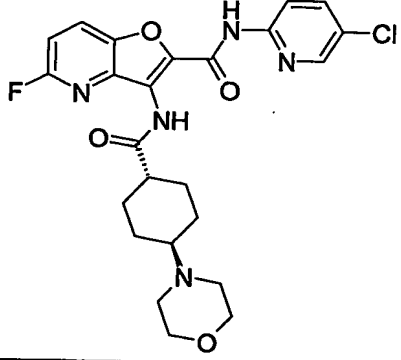
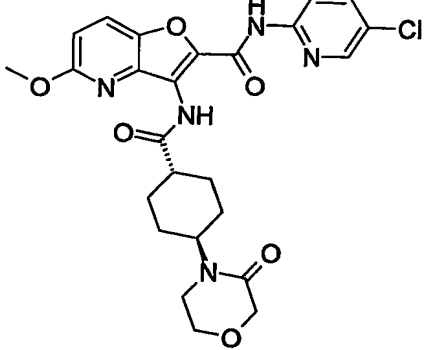
実施例 番号	構造式	恒数等
3 1		APCI-MS M/Z: 460/462[M+H] ⁺
3 2		APCI-MS M/Z: 486/488[M+H] ⁺
3 3		APCI-MS M/Z: 502/504[M+H] ⁺
3 4		APCI-MS M/Z: 528/530[M+H] ⁺

表 9

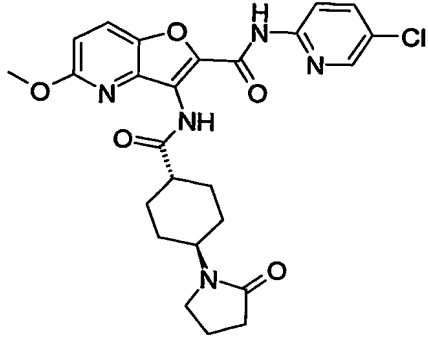
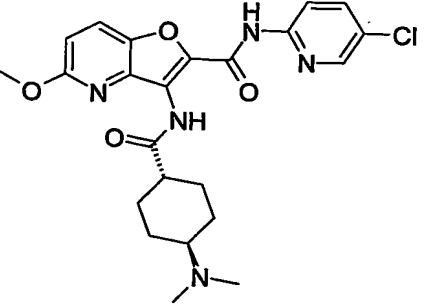
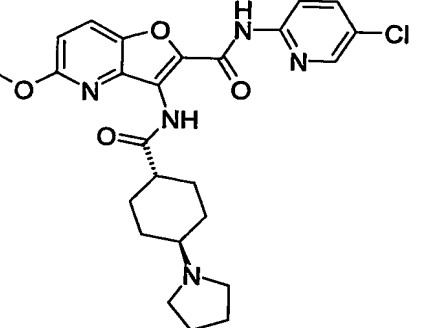
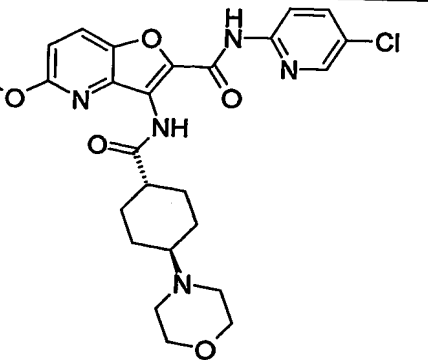
実施例 番号	構造式	恒数等
35		APCI-MS M/Z: 512/514[M+H] ⁺
36		APCI-MS M/Z: 472/474[M+H] ⁺
37		APCI-MS M/Z: 498/500[M+H] ⁺
38		APCI-MS M/Z: 514/516[M+H] ⁺

表 10

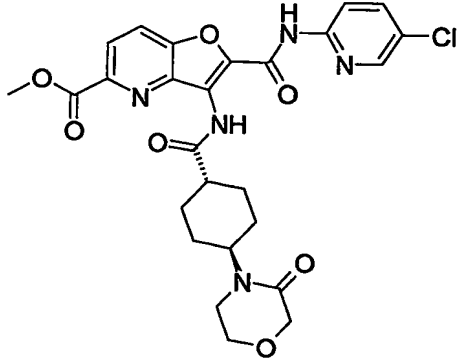
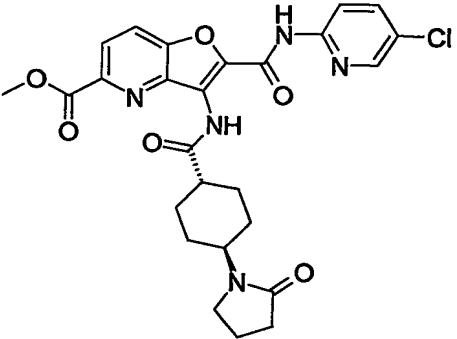
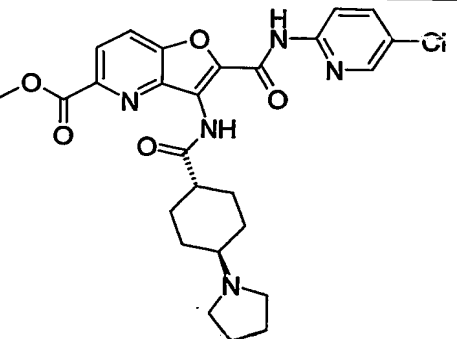
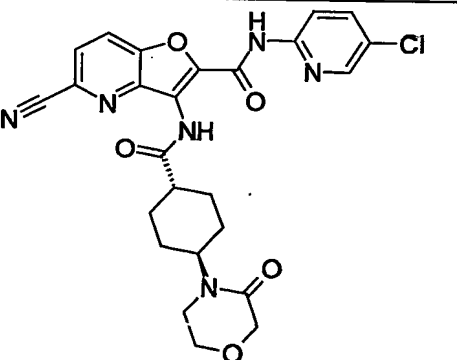
実施例 番号	構造式	恒数等
39		APCI-MS M/Z: 556/558[M+H] ⁺
40		APCI-MS M/Z: 540/542[M+H] ⁺
41		APCI-MS M/Z: 526/528[M+H] ⁺
42		APCI-MS M/Z: 523/525[M+H] ⁺

表 1 1

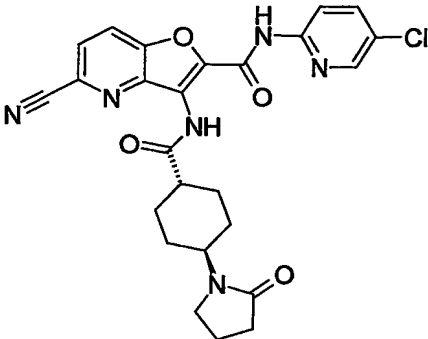
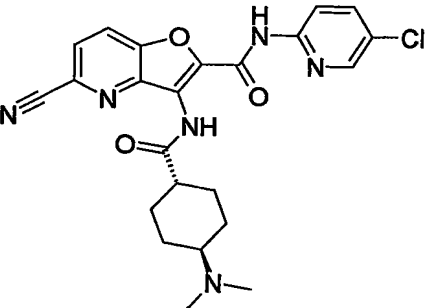
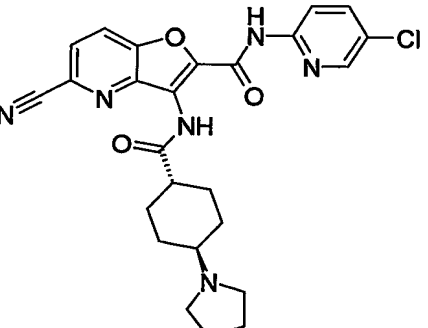
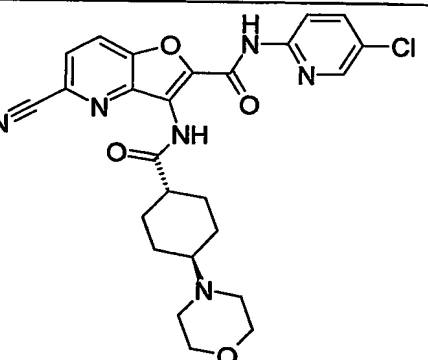
実施例 番号	構造式	恒数等
4 3		APCI-MS M/Z: 507/509[M+H] ⁺
4 4		APCI-MS M/Z: 467/469[M+H] ⁺
4 5		APCI-MS M/Z: 493/495[M+H] ⁺
4 6		APCI-MS M/Z: 509/511[M+H] ⁺

表 1 2

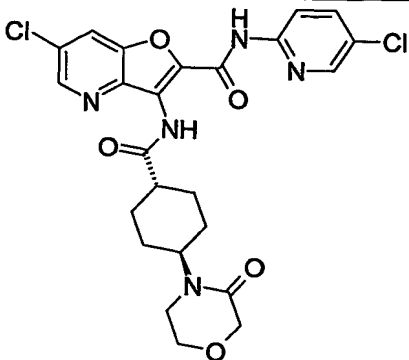
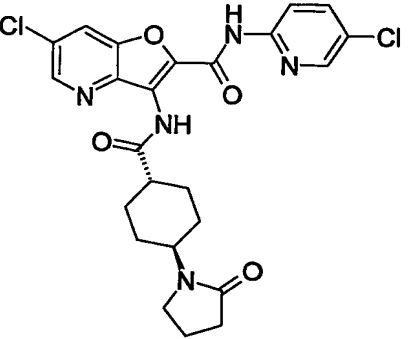
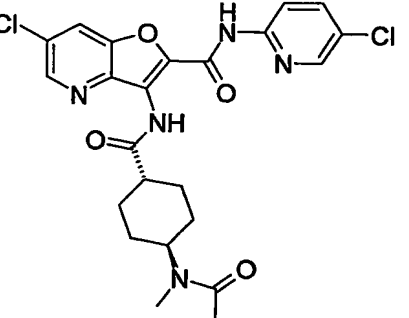
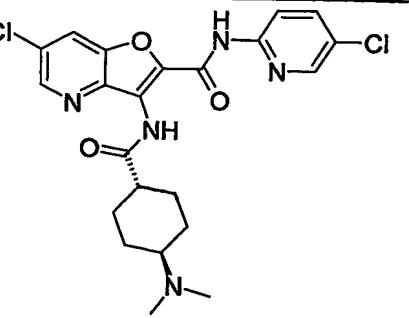
実施例 番号	構造式	恒数等
4 7		APCI-MS M/Z: 532/534[M+H] ⁺
4 8		APCI-MS M/Z: 516/518[M+H] ⁺
4 9		APCI-MS M/Z: 504/506[M+H] ⁺
5 0		APCI-MS M/Z: 476/478[M+H] ⁺

表 1 3

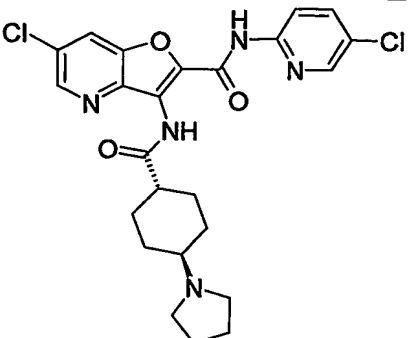
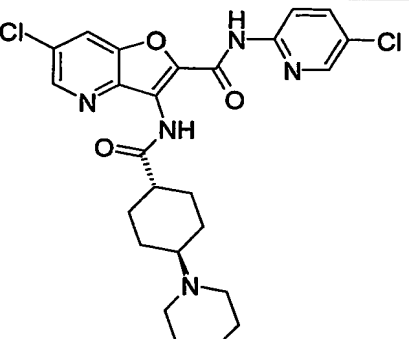
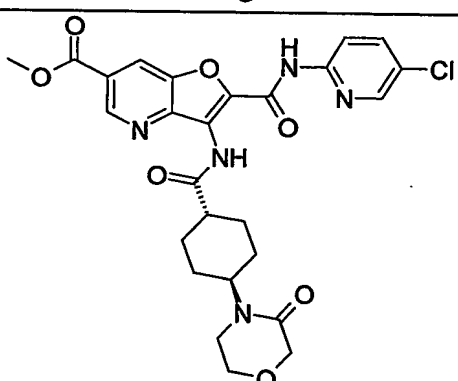
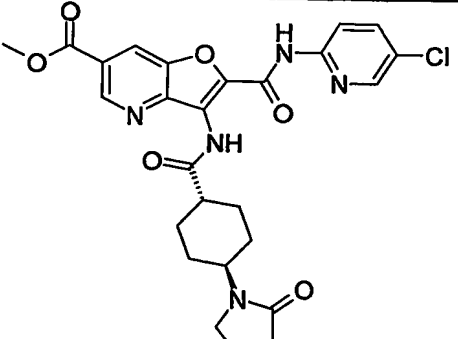
実施例 番号	構造式	恒数等
5 1		APCI-MS M/Z: 502/504[M+H] ⁺
5 2		APCI-MS M/Z: 518/520[M+H] ⁺
5 3		APCI-MS M/Z: 556/558[M+H] ⁺
5 4		APCI-MS M/Z: 540/542[M+H] ⁺

表 1 4

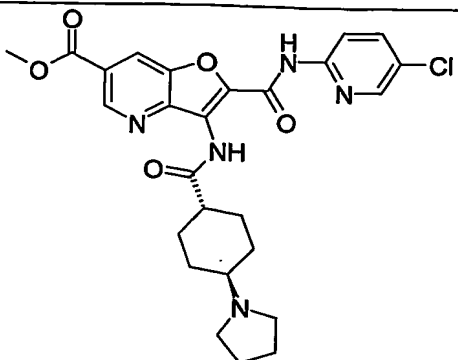
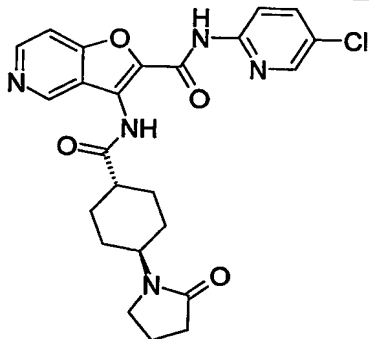
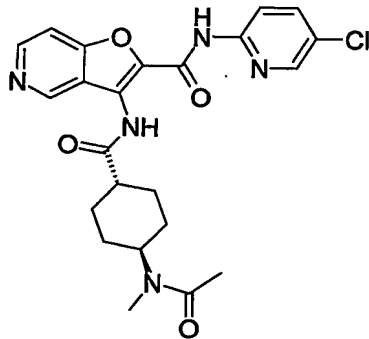
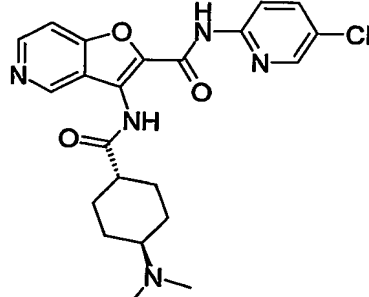
実施例 番号	構造式	恒数等
5 5		APCI-MS M/Z: 526/528[M+H] ⁺
5 6		APCI-MS M/Z: 482/484[M+H] ⁺
5 7		APCI-MS M/Z: 470/472[M+H] ⁺
5 8		APCI-MS M/Z: 442/444[M+H] ⁺

表 1 5

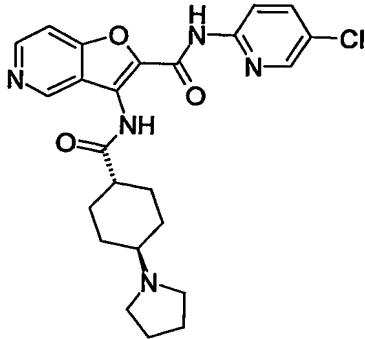
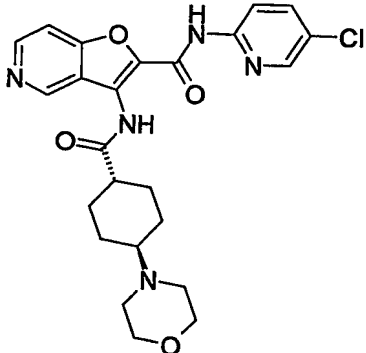
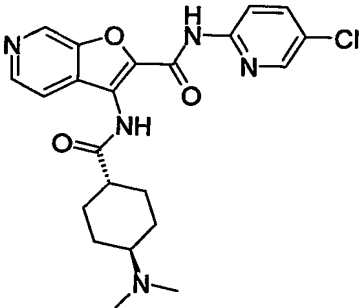
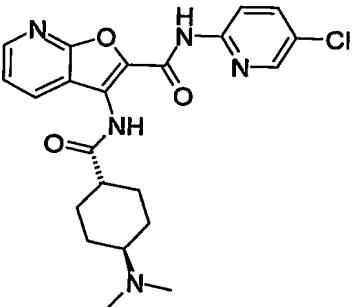
実施例 番号	構造式	恒数等
5 9		APCI-MS M/Z: 468/470[M+H] ⁺
6 0		APCI-MS M/Z: 484/486[M+H] ⁺
6 1		APCI-MS M/Z: 442/444[M+H] ⁺
6 2		APCI-MS M/Z: 442/444[M+H] ⁺

表 1 6

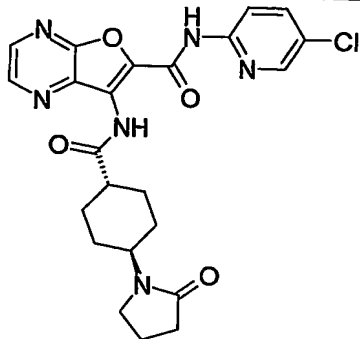
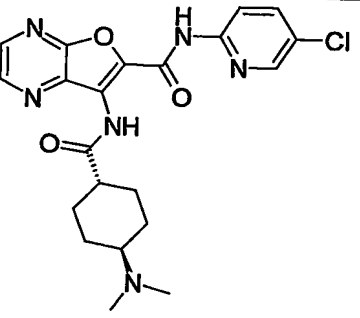
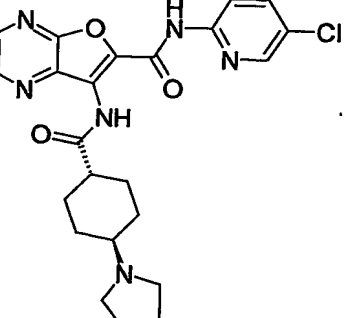
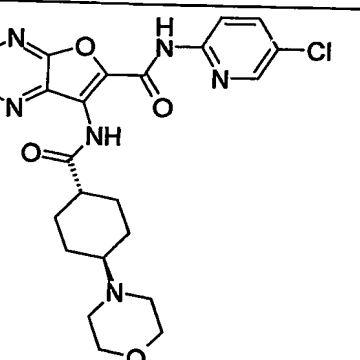
実施例 番号	構造式	恒数等
6 3		APCI-MS M/Z: 483/485[M+H] ⁺
6 4		APCI-MS M/Z: 443/445[M+H] ⁺
6 5		APCI-MS M/Z: 469/471[M+H] ⁺
6 6		APCI-MS M/Z: 485/487[M+H] ⁺

表 1 7

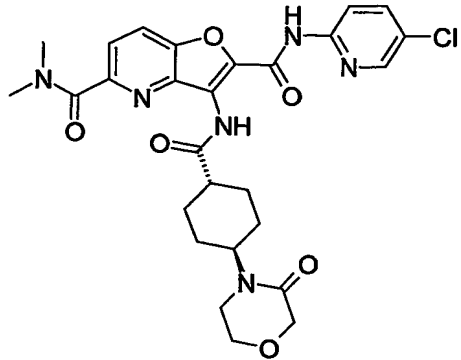
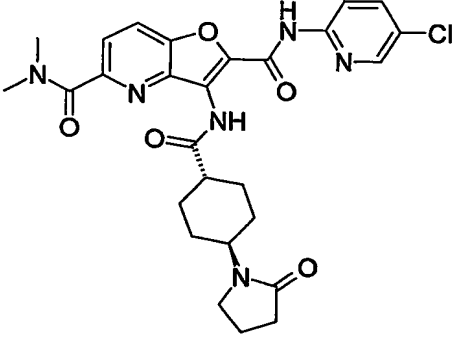
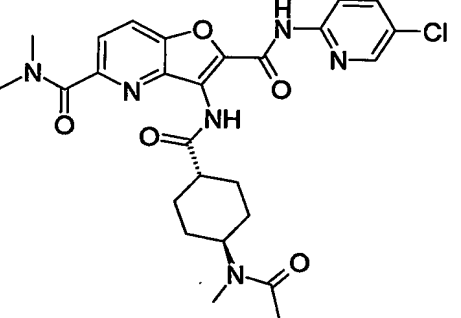
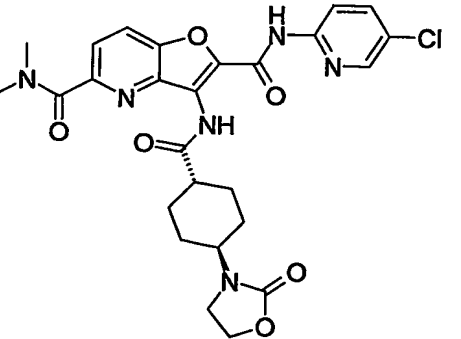
実施例 番号	構造式	恒数等
6 7		APCI-MS M/Z: 569/571[M+H] ⁺
6 8		APCI-MS M/Z: 553/555[M+H] ⁺
6 9		APCI-MS M/Z: 541/543[M+H] ⁺
7 0		APCI-MS M/Z: 555/557[M+H] ⁺

表 1 8

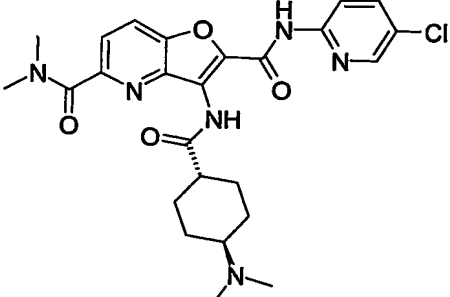
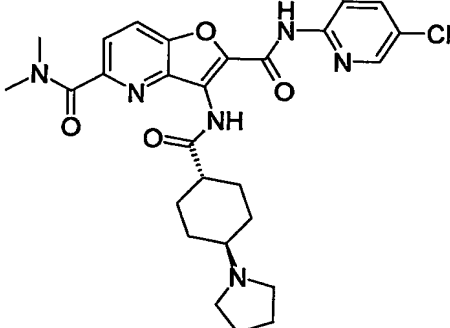
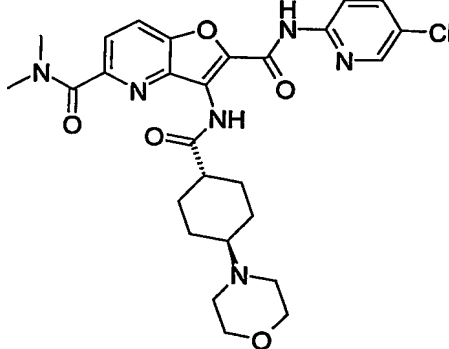
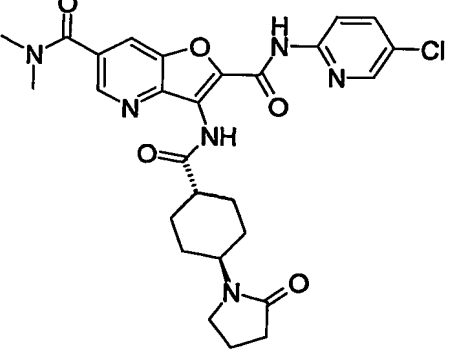
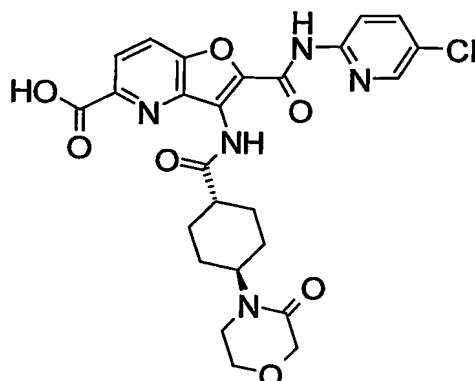
実施例 番号	構造式	恒数等
7 1		APCI-MS M/Z: 513/515[M+H] ⁺
7 2		APCI-MS M/Z: 539/541[M+H] ⁺
7 3		APCI-MS M/Z: 555/557[M+H] ⁺
7 4		APCI-MS M/Z: 553/555[M+H] ⁺

表 1 9

実施例 番号	構造式	恒数等
7 5		APCI-MS M/Z: 541/543[M+H] ⁺
7 6		APCI-MS M/Z: 513/515[M+H] ⁺
7 7		APCI-MS M/Z: 539/541[M+H] ⁺
7 8		APCI-MS M/Z: 555/557[M+H] ⁺

実施例 7 9 : 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル }
 -3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシ

ル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸



実施例 39 で得られた 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カ
 ルボニル} -3- ({ [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シ
 クロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボ
 ン酸メチル 9.40 g をテトラヒドロフラン 135 ml に懸濁し、氷冷下、1 規
 定水酸化ナトリウム水溶液 34 ml を加えた後、室温に戻し 3 時間攪拌した。反
 応液に氷冷下 2 規定塩酸 17 ml を注ぎ、反応液を減圧下濃縮した。残渣を水に
 懸濁後、濾取した。得られた固体を水およびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、
 表題化合物 7.83 g を得た。

ESI-MS M/Z : 540 / 542 [M-H]⁻。

実施例 80 ~ 84

対応する原料化合物を実施例 79 と同様の方法で処理することにより、以下の
 化合物を得た。

表 2 0

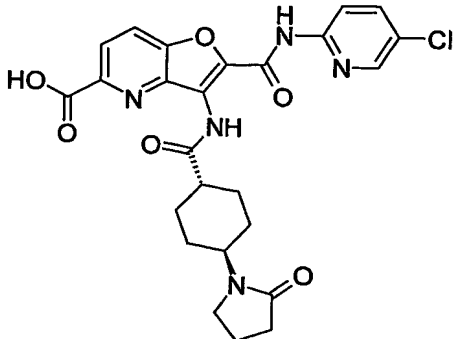
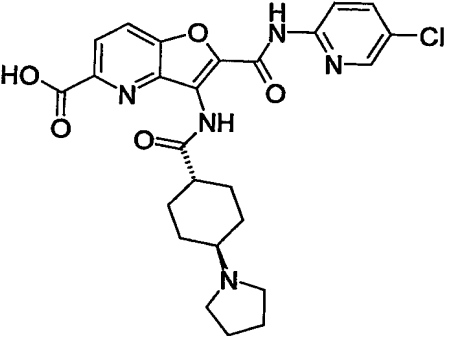
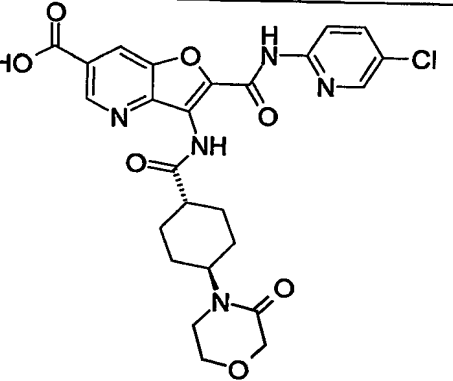
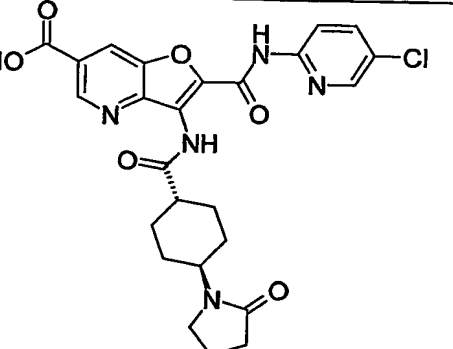
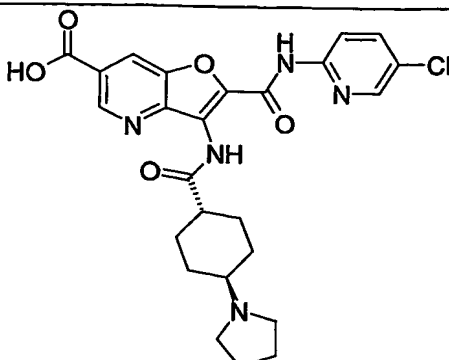
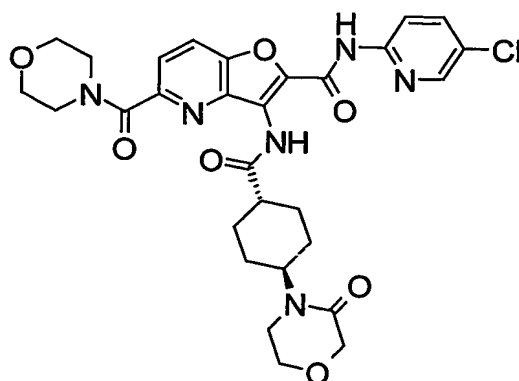
実施例 番号	構造式	恒数等
8 0		ESI-MS M/Z: 524/526[M-H] ⁺
8 1		ESI-MS M/Z: 510/512[M-H] ⁺
8 2		ESI-MS M/Z: 540/542[M-H] ⁺
8 3		ESI-MS M/Z: 524/526[M-H] ⁺

表 2 1

実施例 番号	構造式	恒数等
8 4		ESI-MS M/Z: 510/512[M-H] ⁺

実施例 8 5 : N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- (モルホリン-4-イルカルボニル) -3- ({ [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 7 9 で得られた 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ({ [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸 100 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、モルホリン 32 μ l、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 50 mg および塩酸 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 71 mg を順次加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフランで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテ

ルに懸濁後、固体を濾取し、表題化合物 109 mg を得た。

APCI-MS $M/Z : 611 / 613 [M+H]^+$ 。

実施例 86 ~ 93

対応する原料化合物を実施例 85 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

表 2 2

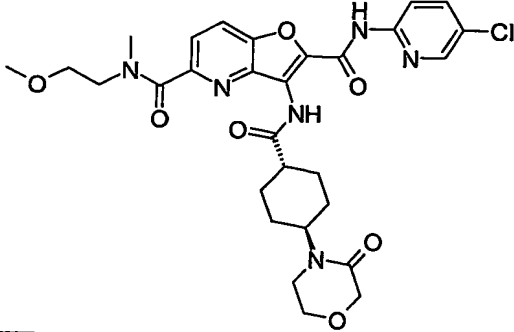
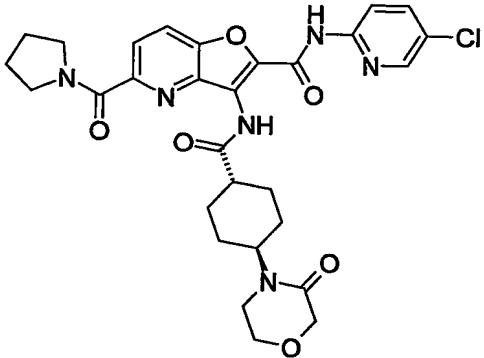
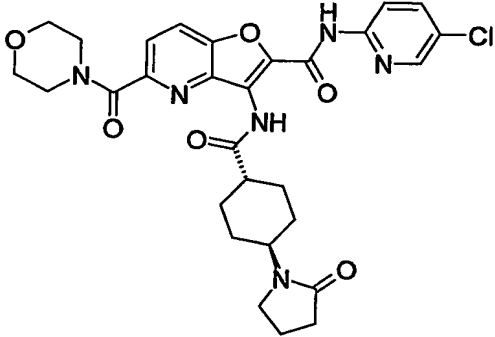
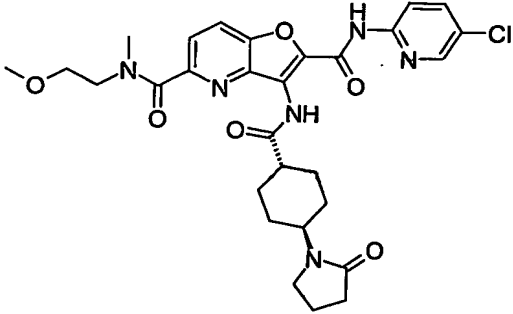
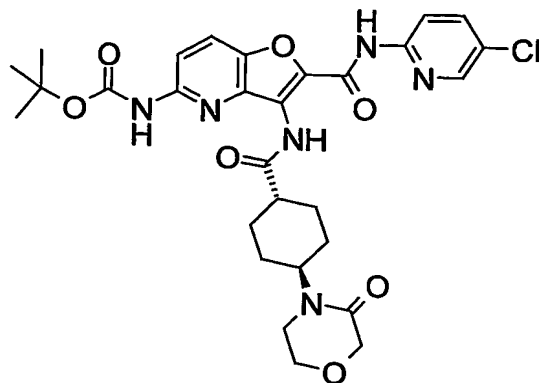
実施例 番号	構造式	恒数等
8 6		APCI-MS M/Z: 613/615[M+H] ⁺
8 7		APCI-MS M/Z: 595/597[M+H] ⁺
8 8		APCI-MS M/Z: 595/597[M+H] ⁺
8 9		APCI-MS M/Z: 597/599[M+H] ⁺

表 2 3

実施例 番号	構造式	恒数等
9 0		APCI-MS M/Z: 579/581[M+H] ⁺
9 1		APCI-MS M/Z: 581/583[M+H] ⁺
9 2		APCI-MS M/Z: 595/597[M+H] ⁺
9 3		APCI-MS M/Z: 581/583[M+H] ⁺

実施例 9 4 : [2 - { [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニ
ル } - 3 - ({ [トランス - 4 - (3 - オキシモルホリン - 4 - イル) シクロヘ

キシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] カルバ
ミン酸 t-ブチル



実施例 79 で得られた 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カ
5 ルボニル} -3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シ
クロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボ
ン酸 6. 80 g を t-ブタノール 300 ml に懸濁し、室温にてトリエチルアミ
ン 3.48 ml とジフェニルリン酸アジド 5.39 ml を加え、100℃にて1
10 5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルムで希釈し、水およ
び飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去
した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロ
ホルム/メタノール=100/1に続き、20/1) にて精製し、表題化合物 5.
64 g を得た。

APCI-MS M/Z: 613/615 [M+H]⁺。

15 実施例 95~99

対応する原料化合物を実施例 94 と同様の方法で処理することにより、以下の
化合物を得た。

表 2 4

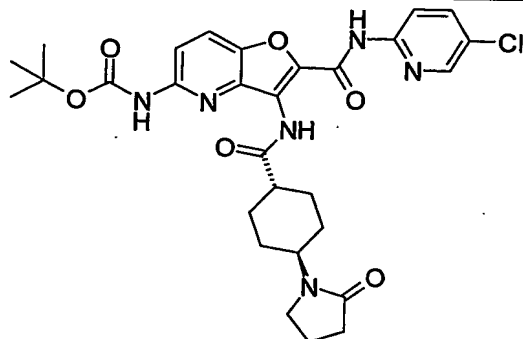
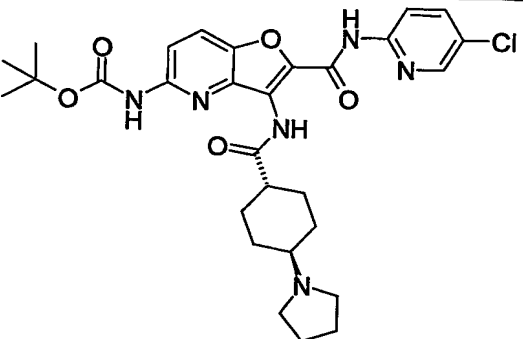
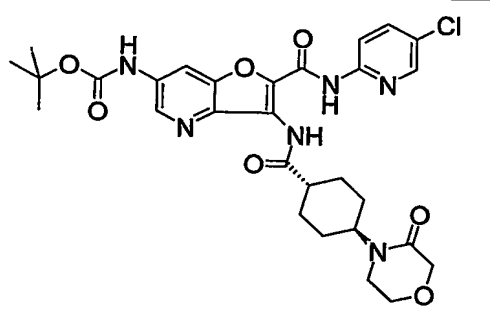
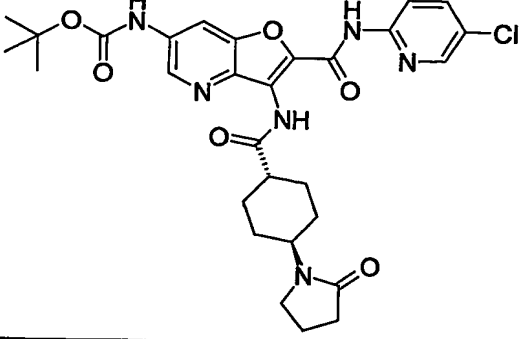
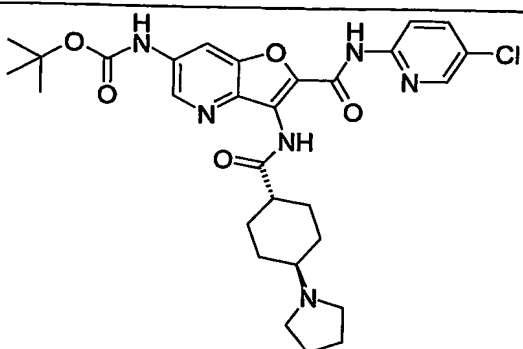
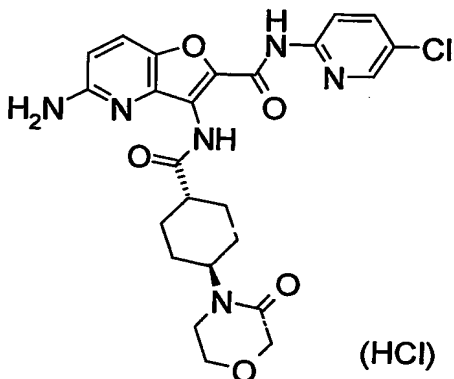
実施例 番号	構造式	恒数等
9 5		APCI-MS M/Z: 597/599[M+H] ⁺
9 6		APCI-MS M/Z: 583/585[M+H] ⁺
9 7		APCI-MS M/Z: 613/615[M+H] ⁺
9 8		APCI-MS M/Z: 597/599[M+H] ⁺

表 2 5

実施例 番号	構造式	恒数等
9 9		APCI-MS M/Z: 583/585[M+H] ⁺

実施例 100 : 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
({ [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カ
ルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド・塩酸塩



実施例 94 で得られた [2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]
カルボニル} -3-({ [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)
シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イ
ル] カルバミン酸 t-ブチル 5.55 g をメタノール 20 ml に懸濁し、氷冷下、
4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 50 ml を加え、室温にて 8 時間攪拌した。反
応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題
化合物 4.67 g を得た。

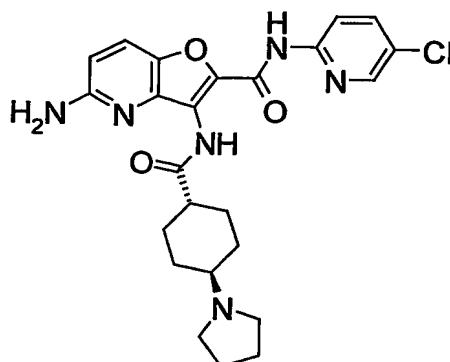
APCI-MS M/Z : 513/515 [M+H]⁺。

実施例 101 : 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-

{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミ

86

ノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



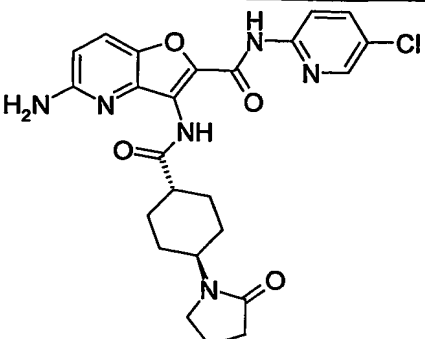
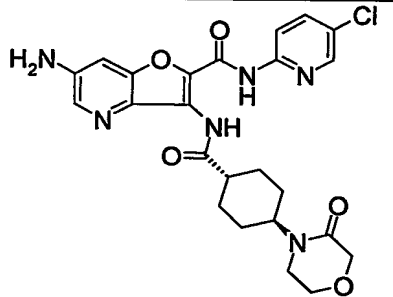
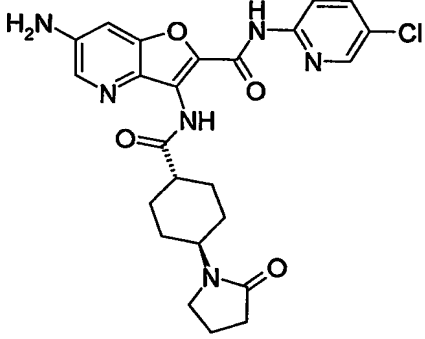
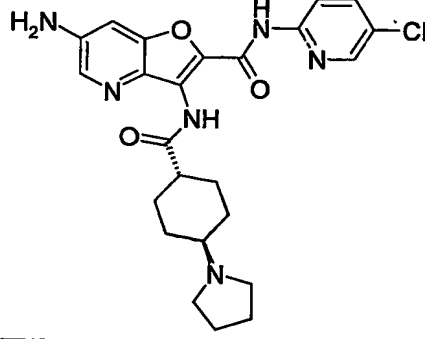
実施例 96 で得られた (2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシ
 5 ル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) カルバミン
 酸 t-ブチル 280 mg をジオキサン 3 ml に懸濁し、氷冷下、4 規定塩化水素
 -ジオキサン溶液 3 ml を加えた。反応液を室温に戻し、メタノール 2 ml を加
 え、8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をジエチルエーテルに
 10 懸濁後、濾取し、塩酸塩として表題化合物 266 mg を得た。得られた塩酸塩を
 クロロホルムに懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出する固体を
 濾取し、表題化合物 88 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 483 / 485 [M+H]⁺。

実施例 102 ~ 105

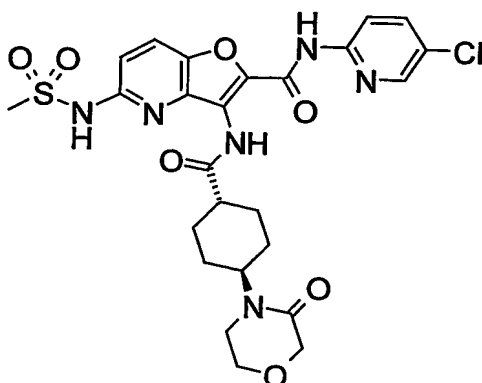
対応する原料化合物を実施例 100、あるいは実施例 101 と同様の方法で処
 15 理することにより、以下の化合物を得た。

表 2 6

実施例 番号	構造式	恒数等
102		APCI-MS M/Z: 497/499[M+H] ⁺
103		APCI-MS M/Z: 513/515[M+H] ⁺
104		APCI-MS M/Z: 497/499[M+H] ⁺
105		ESI-MS M/Z: 483/485[M+H] ⁺

実施例106 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-

カルボキサミド



実施例 101 で得られる 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}プロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド 110 mg をピリジン 3 ml に溶解し、氷冷下、塩化メタンスルホン 46 μ l を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=20/1）にて精製した後、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 76 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 591/593 $[M+H]^+$ 。

実施例 107-114

対応する原料化合物を実施例 106 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

表 2 7

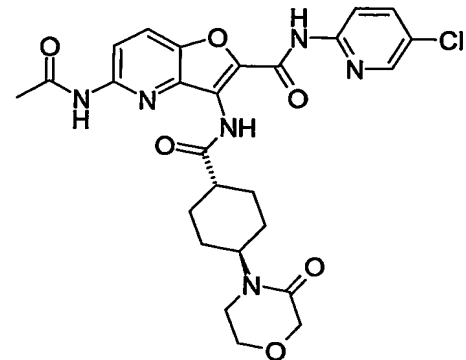
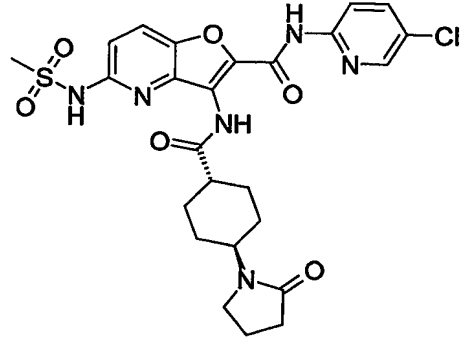
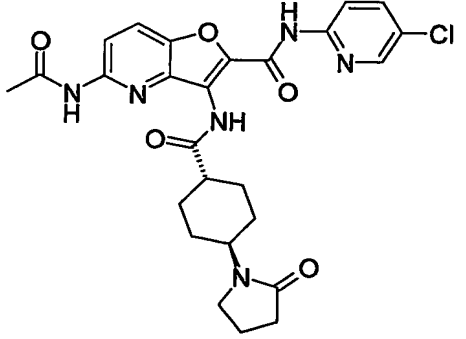
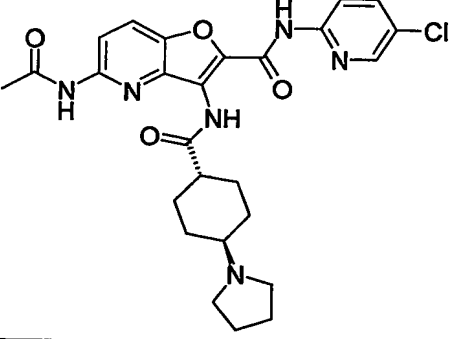
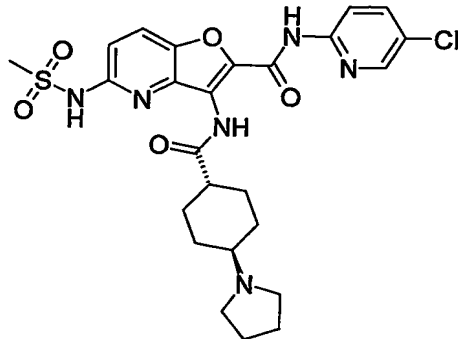
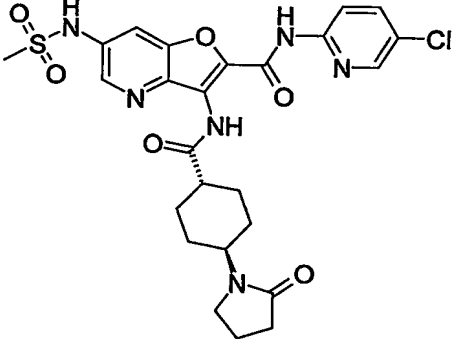
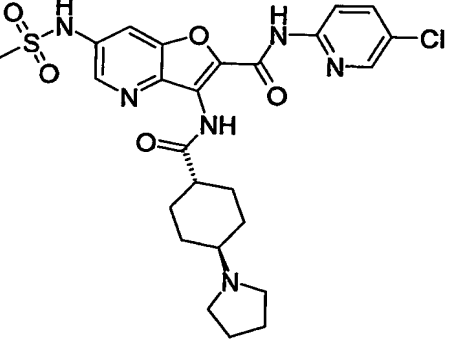
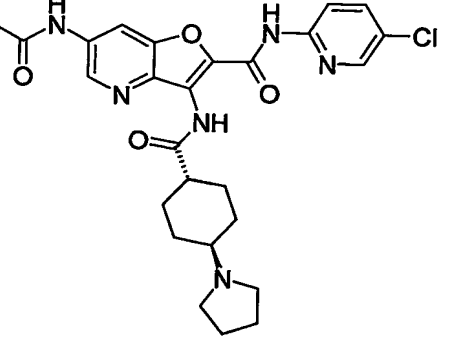
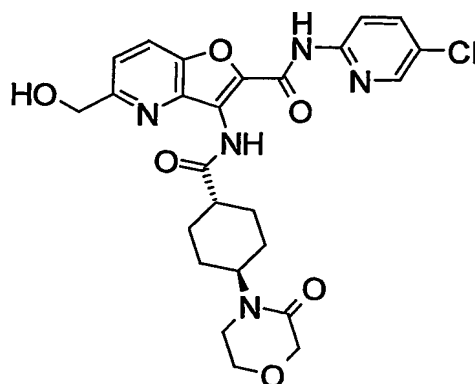
実施例 番号	構造式	恒数等
107		APCI-MS M/Z: 555/557[M+H] ⁺
108		APCI-MS M/Z: 575/577[M+H] ⁺
109		APCI-MS M/Z: 539/541[M+H] ⁺
110		APCI-MS M/Z: 525/527[M+H] ⁺

表 2 8

実施例 番号	構造式	恒数等
1 1 1		APCI-MS M/Z: 561/563[M+H] ⁺
1 1 2		ESI-MS M/Z: 573/575[M-H] ⁻
1 1 3		APCI-MS M/Z: 561/563[M+H] ⁺
1 1 4		APCI-MS M/Z: 525/527[M+H] ⁺

実施例 1 1 5 : N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- (ヒドロキシメチル) -3- ({ [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘ

キシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



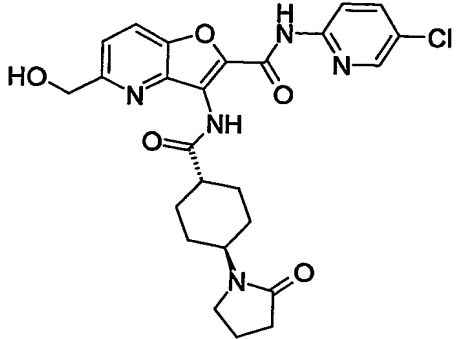
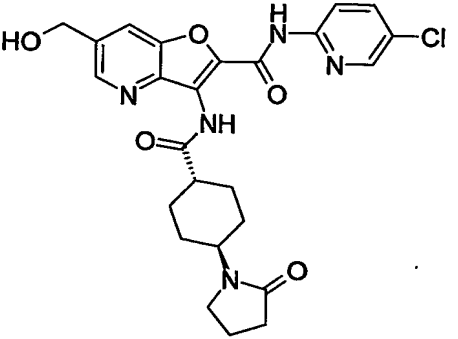
実施例 39 で得られた 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カ
 5 ルボニル} -3- ({ [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シ
 クロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボ
 ン酸メチル 300 mg をテトラヒドロフラン 15 ml に懸濁し、氷冷下、水素化
 ホウ素リチウム 24 mg を加えた後、室温にて 20 時間攪拌した。反応液に氷冷
 下 10% 塩酸を注ぎ、室温にて 15 分間攪拌した。続いて、飽和炭酸水素ナトリ
 10 ウム水溶液を加え反応液をアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層
 を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得ら
 れた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル
 に続き、酢酸エチル/メタノール=10/1) にて精製し、得られる固体をジエ
 チルエーテル-n-ヘキサンに懸濁後、濾取し、表題化合物 80 mg を得た。

15 APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H]⁺。

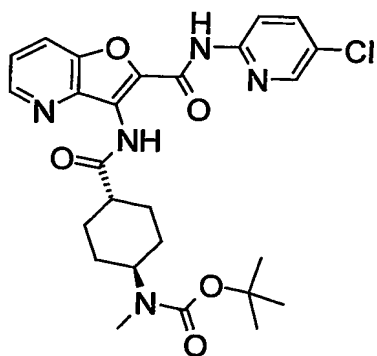
実施例 116、117

対応する原料化合物を実施例 115 と同様の方法で処理することにより、以下
 の化合物を得た。

表 2 9

実施例 番号	構造式	恒数等
1 1 6		APCI-MS M/Z: 512/514[M+H] ⁺
1 1 7		APCI-MS M/Z: 512/514[M+H] ⁺

実施例 1 1 8 : (トランス-4- { [(2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} シクロヘキシル) メチルカルバミン酸 t-ブチル

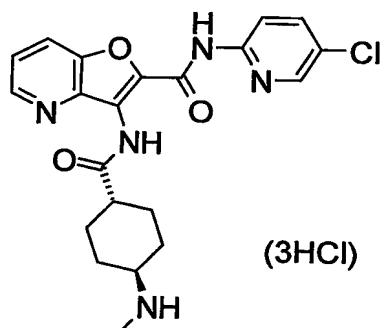


参考例 1 2 で得られたトランス-4- [(t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 1. 30 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、ピリジン 2. 80 ml を加えた。氷冷下、塩化チオニル 0. 38 ml を滴下後、室温にて 5 時間攪拌した。得られた反応液に氷冷下、参考例 2 4 で得られ

た3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 1.00 g およびピリジン 7.20 ml を順次加えた後、反応液を室温に戻し、3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムにて抽出後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 1.71 g を得た。

APCI-MS M/Z : 528 / 530 [M+H]⁺。

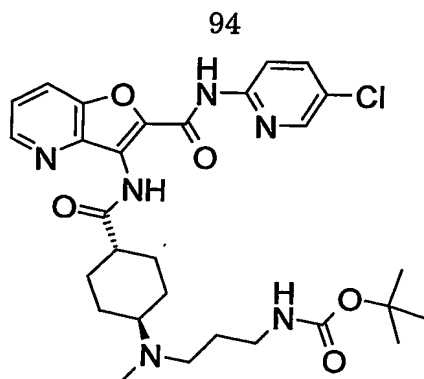
実施例 119 : N-(5-クロロピリジン-2-イル) -3-({[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド・3塩酸塩



実施例 118 で得られた (トランス-4-{[(2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)メチルカルバミン酸 t-ブチル 1.55 g をジオキサン 10 ml に溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液 20 ml を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 1.49 g を得た。

APCI-MS M/Z : 428 / 430 [M+H]⁺。

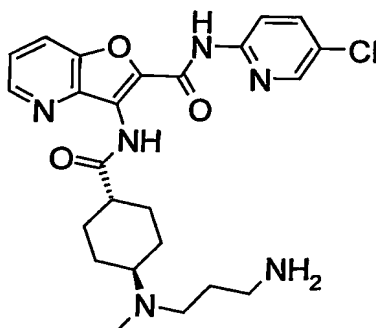
実施例 120 : {3-[(トランス-4-{[(2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)(メチル)アミノ]プロピル}カルバミン酸 t-ブチル



実施例 119 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-
 ({ [トランス-4-(メチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ)
 フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド・3 塩酸塩 300 mg をクロ
 ロホルム 7 ml に懸濁した。文献 (Synthesis, 1994, 37) 記載の方法で 3-アミ
 ノプロピオンアルデヒド ジエチルアセタールから 2 工程で得られる 3-t-ブ
 トキシカルボニルアミノプロパナール 208 mg およびトリエチルアミン 334
 μl を氷冷下に加え、数分間攪拌した。続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナ
 トリウム 190 mg を加え、反応液を室温に戻し、2 時間攪拌した。氷冷下、反
 応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。
 有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を
 減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (溶出溶媒: 酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=20/1) にて精製
 し、表題化合物 291 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 585 / 587 [M+H]⁺。

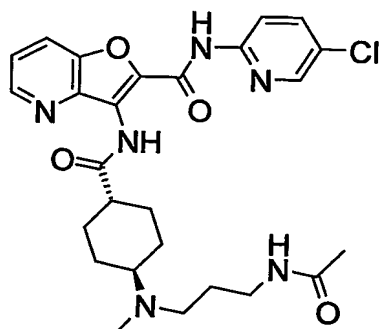
実施例 121 : 3- [({トランス-4- [(3-アミノプロピル) (メチル)
 アミノ] シクロヘキシル } カルボニル) アミノ] -N-(5-クロロピリジン-
 2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 120 で得られた {3- [(トランス-4- { [(2- { [(5-クロ
 ロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} フロ [3, 2-b] ピリジン-3
 -イル) アミノ] カルボニル} シクロヘキシル) (メチル) アミノ] プロピル}
 カルバミン酸 t-ブチル 265 mg をジオキサン 3 ml に溶解し、4 規定塩化水
 素-ジオキサン溶液 6 ml を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液を減圧下
 濃縮後、残渣をジエチルエーテルに懸濁し、析出物を濾取した。得られた固体を
 クロロホルムに懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取し
 た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去
 し、表題化合物 206 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 485 / 487 [M+H]⁺。

実施例 122 : 3- [({トランス-4- [[3- (アセチルアミノ) プロピ
 ル] (メチル) アミノ] シクロヘキシル} カルボニル) アミノ] -N- (5-クロ
 ロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

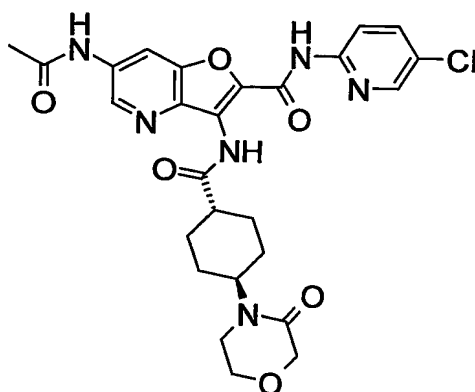


実施例 121 で得られた 3- [({トランス-4- [(3-アミノプロピル)
 (メチル) アミノ] シクロヘキシル} カルボニル) アミノ] -N- (5-クロロ
 ピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 113
 mg およびトリエチルアミン 65 μ l をクロロホルム 5 ml に溶解し、氷冷下、
 塩化アセチル 25 μ l を加え、室温に戻して 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸
 水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水およ
 び飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。
 得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エ
 チルに続き、酢酸エチル/メタノール = 10/1) にて精製した。得られた固体
 を n-ヘキサネ-ジイソプロピルエーテルに懸濁した後、濾取し、表題化合物 9

0 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 527 / 529 $[M+H]^+$ 。

実施例 123 : 6- (アセチル) アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

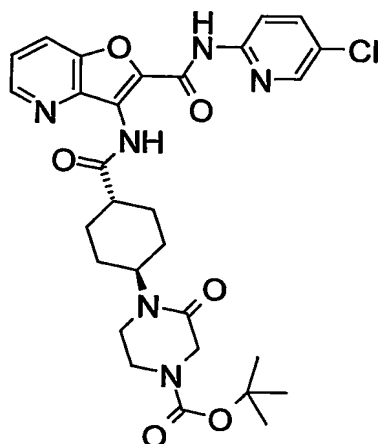


実施例 103 で得られた 6-アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 56 mg を実施例 122 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 39 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 555 / 557 $[M+H]^+$ 。

実施例 124 : 4- (トランス-4- { [(2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル } シクロヘキシル) -3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル

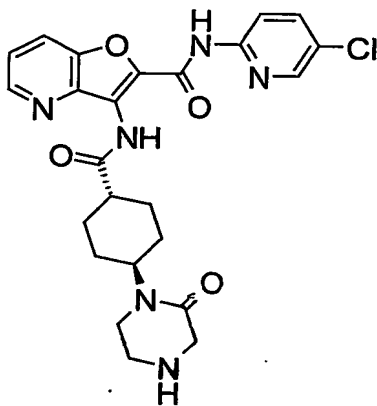
97



参考例 71 で得られたトランス-4- [4- (t-ブトキシカルボニル) -2-
 5 -オキソピペラジン-1-イル] シクロヘキサノカルボン酸 370mg および参
 考例 24 で得られた 3-アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) フロ
 [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 327mg を実施例 118 と同様
 の方法で処理することにより、表題化合物 151mg を得た。

APCI-MS M/Z : 597 / 599 [M+H]⁺。

実施例 125 : N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-
 10 4- (2-オキソピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミ
 ノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

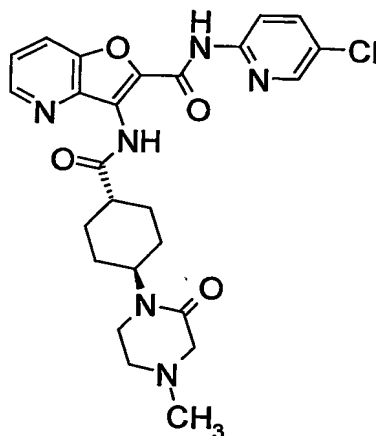


実施例 124 で得られた 4- (トランス-4- { [(2- { [(5-クロロピ
 リジン-2-イル) アミノ] カルボニル } フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イ
 ル) アミノ] カルボニル } シクロヘキシル) -3-オキソピペラジン-1-カル
 15 ボン酸 t-ブチル 220mg を実施例 121 と同様の方法で処理することにより、

表題化合物 165mg を得た。

APCI-MS M/Z : 497/499 $[M+H]^+$ 。

実施例 126 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

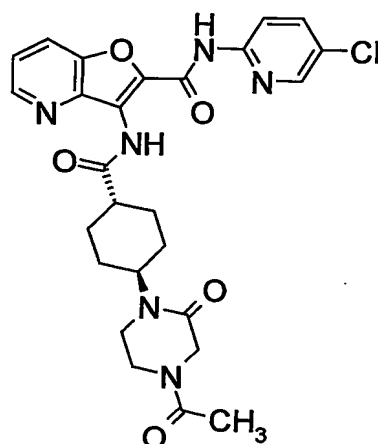


実施例 125 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(2-オキソピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 60mg および 35%ホルムアルデヒド水溶液 19 μ l を実施例 120 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 46mg を得た。

APCI-MS M/Z : 511/513 $[M+H]^+$ 。

実施例 127 : 3-({[トランス-4-(4-アセチル-2-オキソピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

99



実施例 125 で得られた N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3-
 ({ [トランス-4- (2-オキソピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] カ
 ルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 50 mg
 および塩化アセチル 9 μ l を実施例 122 と同様の方法で処理することにより、
 表題化合物 41 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 539 / 541 [M+H]⁺。

実施例 128 ~ 138

対応するアミノ化合物とカルボン酸化合物を実施例 2 と同様の方法で処理する
 ことにより、下記の化合物を得た。

表 30

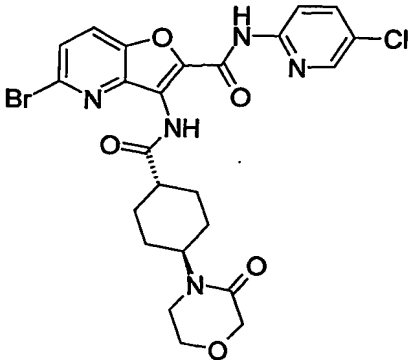
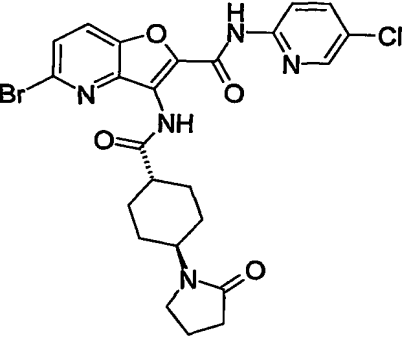
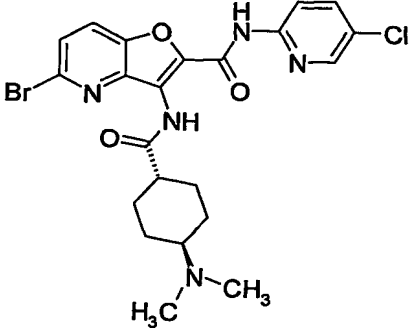
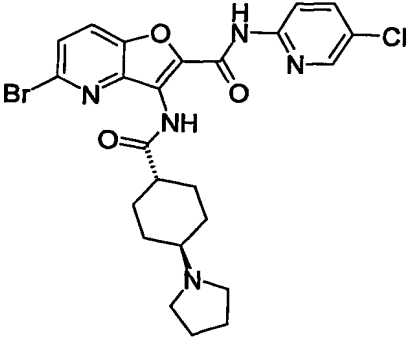
実施例 番号	構造式	恒数等
128		APCI-MS M/Z: 576/578[M+H] ⁺
129		APCI-MS M/Z: 560/562[M+H] ⁺
130		APCI-MS M/Z: 520/522[M+H] ⁺
131		APCI-MS M/Z: 546/548[M+H] ⁺

表 3 1

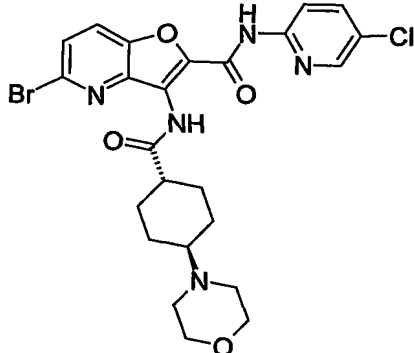
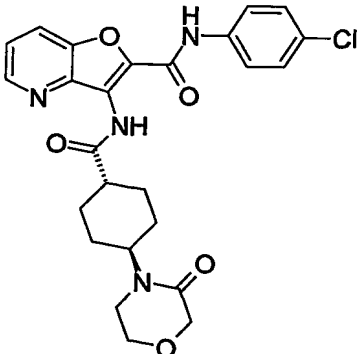
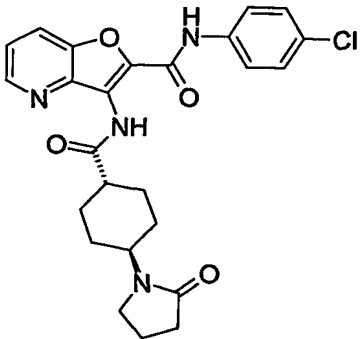
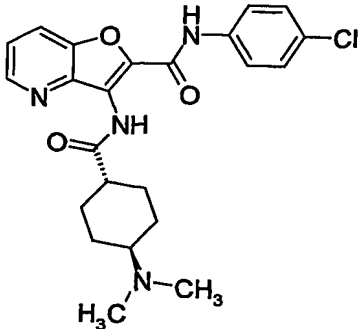
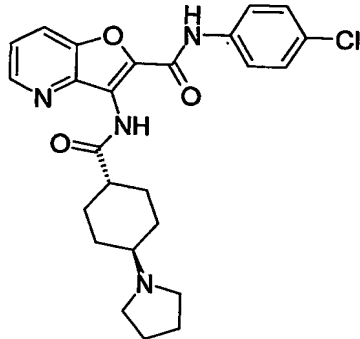
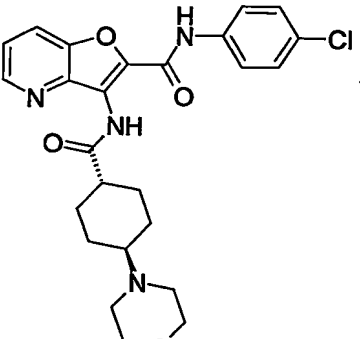
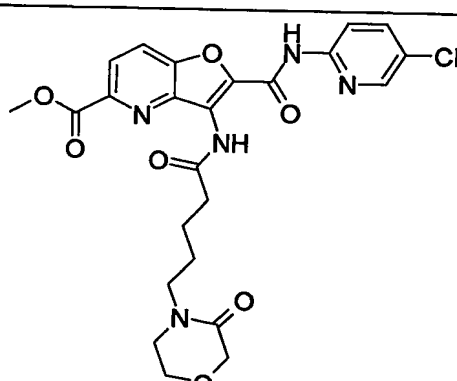
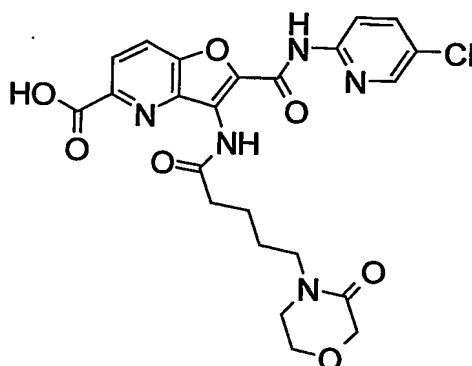
実施例 番号	構造式	恒数等
1 3 2		APCI-MS M/Z: 562/564[M+H] ⁺
1 3 3		APCI-MS M/Z: 497/499[M+H] ⁺
1 3 4		APCI-MS M/Z: 481/483[M+H] ⁺
1 3 5		APCI-MS M/Z: 441/443[M+H] ⁺

表 3 2

実施例 番号	構造式	恒数等
136		APCI-MS M/Z: 467/469[M+H] ⁺
137		APCI-MS M/Z: 483/485[M+H] ⁺
138		APCI-MS M/Z: 530/532[M+H] ⁺

実施例 139 : 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニ
ル } -3- { [5- (3-オキシモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミ
ノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸

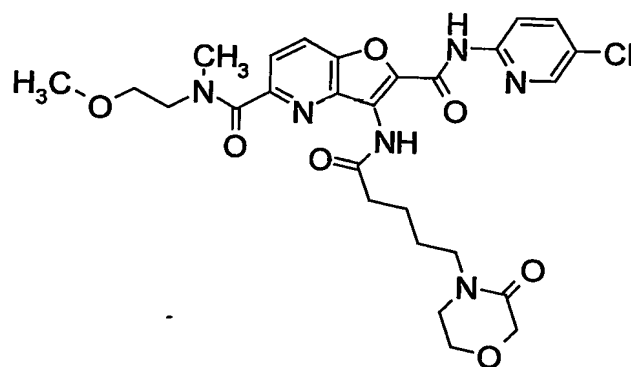
103



実施例 138 で得られた 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- { [5- (3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル 115 mg を
5 実施例 79 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 94 mg を得た。

ESI-MS M/Z : 514/516 $[M-H]^-$.

実施例 140 : N^2 - (5-クロロピリジン-2-イル) - N^5 - (メトキシエチル) - N^5 -メチル-3- { [5- (3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド



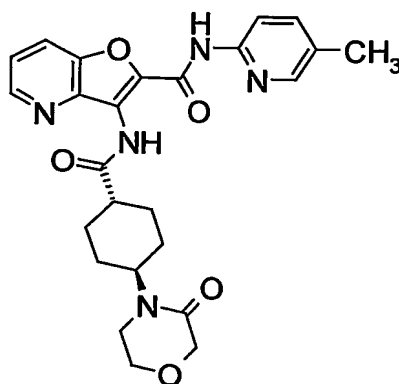
10

実施例 139 で得られた 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- { [5- (3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸 82 mg および N - (2-メトキシエチル) メチルアミン 28 mg を実施例 85 と同様の方法で処理
15 することにより、表題化合物 70 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 587/589 $[M+H]^+$.

実施例 141 : N - (5-メチルピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-

4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



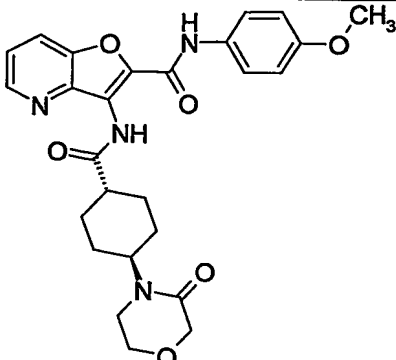
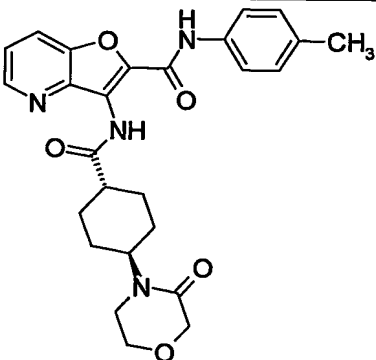
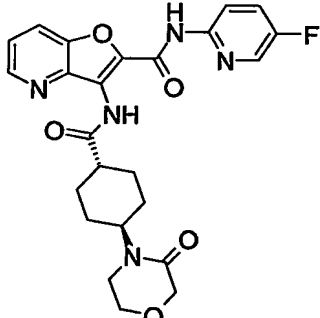
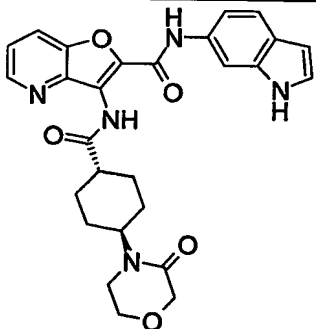
2-アミノ-5-メチルピリジン 81 mg をクロロホルム 5 ml に溶解し、氷冷
 5 下、0.98 M トリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液 763 μ l を加えた後、
 反応液を氷冷下 10 分間、さらに室温にて 0.5 時間攪拌した。得られた反応液
 に、参考例 79 で得られた 3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-
 4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン
 10 -2-カルボン酸メチル 150 mg を加えた後、室温で 2 時間、さらに 50 $^{\circ}$ C 加
 温下で 5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 10 % 塩酸 3 ml を加え、室温で 0.
 5 時間攪拌した。続いて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応液を中和
 し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで
 乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフ
 15 イー (溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=10/1) にて
 精製した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 11
 0 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 478 [M+H]⁺。

実施例 142 ~ 145

対応するエステルとアミノ化合物を実施例 141 と同様の方法で処理すること
 20 により、下記の化合物を得た。

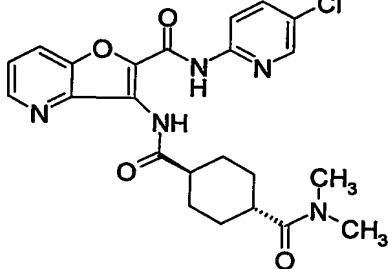
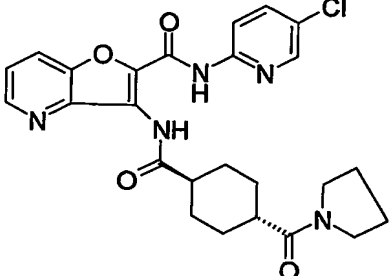
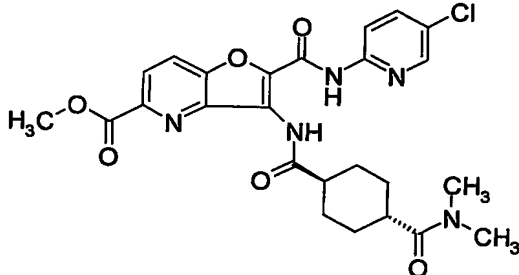
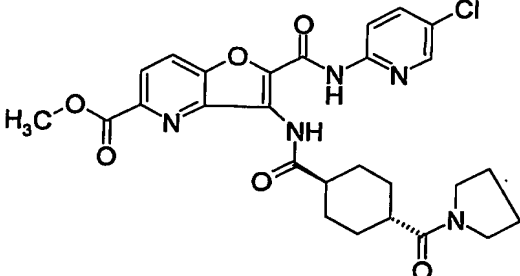
表 3 3

実施例 番号	構造式	恒数等
1 4 2		APCI-MS M/Z: 493[M+H] ⁺
1 4 3		APCI-MS M/Z: 477[M+H] ⁺
1 4 4		APCI-MS M/Z: 482[M+H] ⁺
1 4 5		APCI-MS M/Z: 502[M+H] ⁺

実施例 146～149

対応するカルボン酸とアミノ化合物を実施例 1 あるいは実施例 2 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

表 3 4

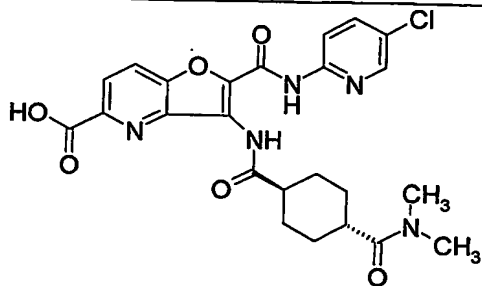
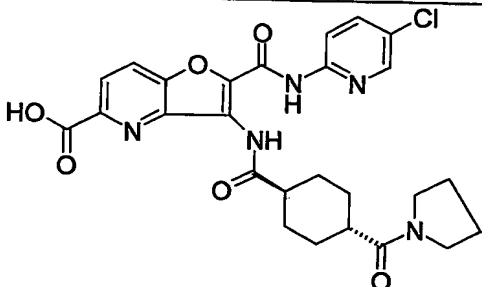
実施例 番号	構造式	恒数等
146		APCI-MS M/Z: 470/472[M+H] ⁺
147		APCI-MS M/Z: 496/498[M+H] ⁺
148		APCI-MS M/Z: 528/530[M+H] ⁺
149		APCI-MS M/Z: 554/556[M+H] ⁺

5

実施例 150、151

対応するエステルを実施例 79 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

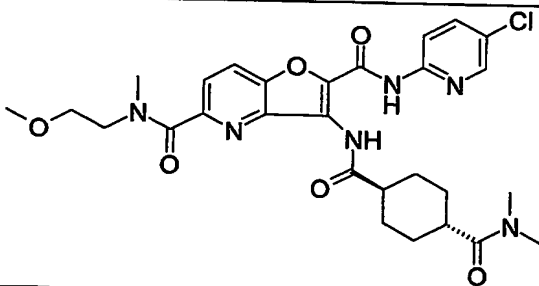
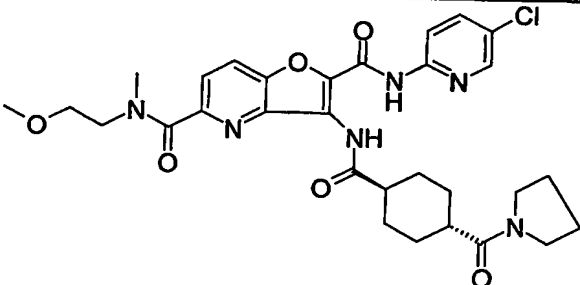
表 3 5

実施例 番号	構造式	恒数等
1 5 0		ESI-MS M/Z: 511/513[M+H] ⁺
1 5 1		ESI-MS M/Z: 537/539[M+H] ⁺

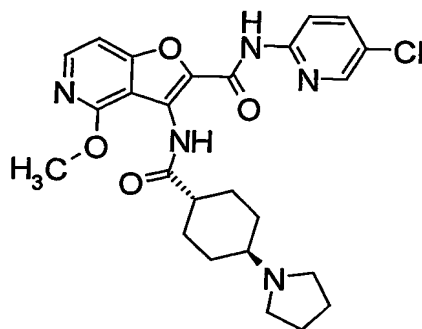
実施例 1 5 2、1 5 3

対応するカルボン酸とアミノ化合物を実施例 8 5 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

表 3 6

実施例 番号	構造式	恒数等
1 5 2		APCI-MS M/Z: 585/587[M+H] ⁺
1 5 3		APCI-MS M/Z: 611/613[M+H] ⁺

実施例 154 : N- (5-クロロピリジン-2-イル) -4-メトキシ-3-
 { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミ
 ノ} フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド



5 参考例 88 で得た 3-アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -4-
 メトキシフロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド 82 mg と参考例 1
 0 で得た トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサンカルボン酸・塩酸
 塩 106 mg を用いて実施例 2 と同様の方法で処理することにより、表題化合物
 39 mg を得た。

10 APCI-MS M/Z : 498 / 500 [M+H]⁺。

実施例 155、156

15 実施例 81 で得られた 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カ
 ルボニル} -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)
 カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸と対応する
 アミノ化合物とを実施例 85 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物
 を得た。

表 3 7

実施例 番号	構造式	恒数等
1 5 5		APCI-MS M/Z: 565/567[M+H] ⁺
1 5 6		APCI-MS M/Z: 538/540[M+H] ⁺

実施例 1 5 7 ~ 1 8 5

参考例で得られた対応するアミノ化合物とカルボン酸とを実施例 2 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

表 3 8

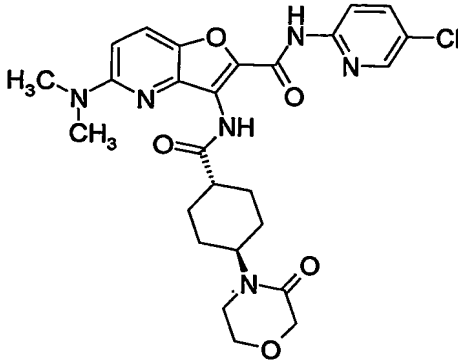
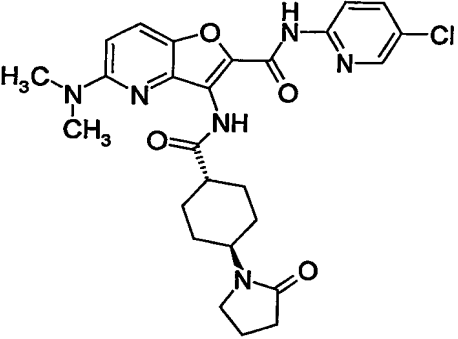
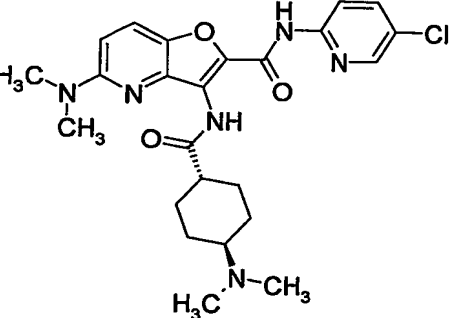
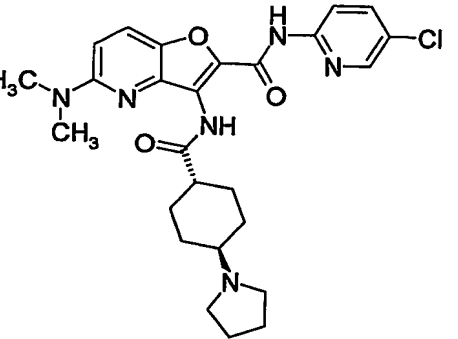
実施例 番号	構造式	恒数等
1 5 7		APCI-MS M/Z: 541/543[M+H] ⁺
1 5 8		APCI-MS M/Z: 525/527[M+H] ⁺
1 5 9		APCI-MS M/Z: 485/487[M+H] ⁺
1 6 0		APCI-MS M/Z: 511/513[M+H] ⁺

表 3 9

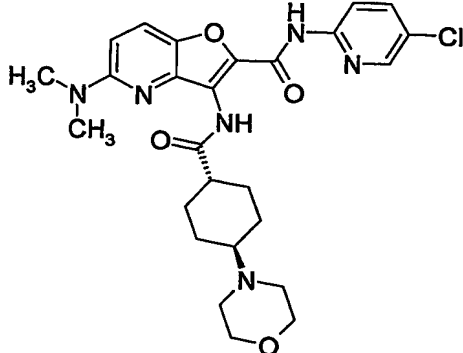
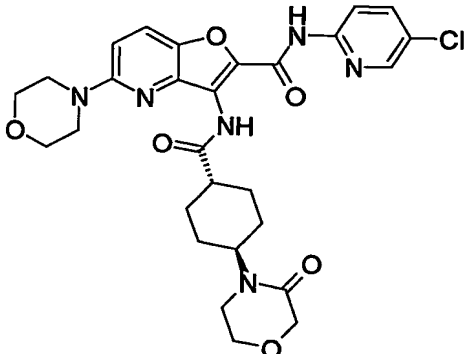
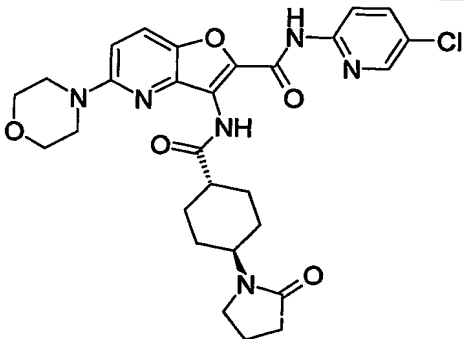
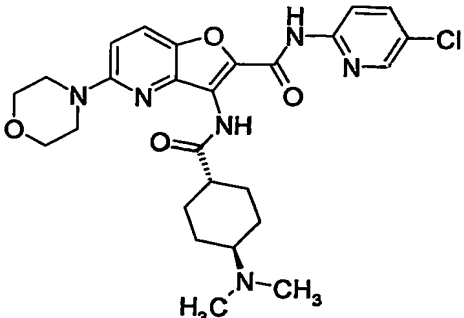
実施例 番号	構造式	恒数等
1 6 1		APCI-MS M/Z: 527/529[M+H] ⁺
1 6 2		APCI-MS M/Z: 583/585[M+H] ⁺
1 6 3		APCI-MS M/Z: 567/569[M+H] ⁺
1 6 4		APCI-MS M/Z: 527/529[M+H] ⁺

表 4 0

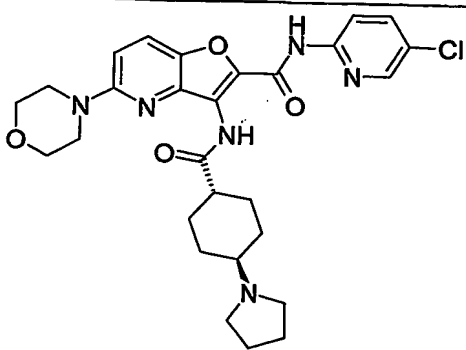
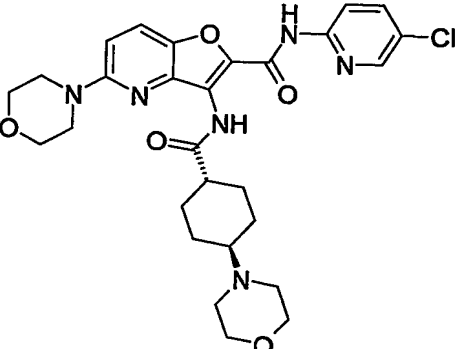
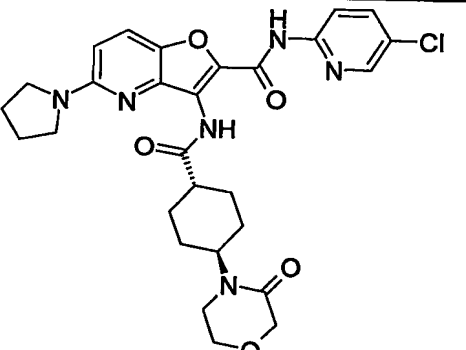
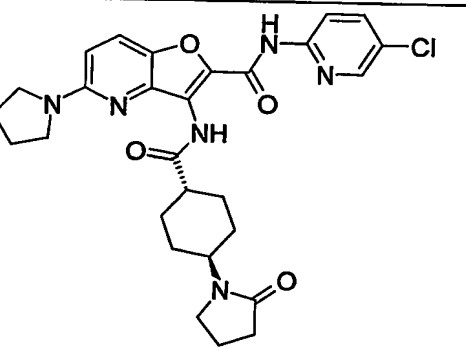
実施例 番号	構造式	恒数等
1 6 5		APCI-MS M/Z: 553/555[M+H] ⁺
1 6 6		APCI-MS M/Z: 569/571[M+H] ⁺
1 6 7		APCI-MS M/Z: 567/569[M+H] ⁺
1 6 8		APCI-MS M/Z: 551/553[M+H] ⁺

表 4 1

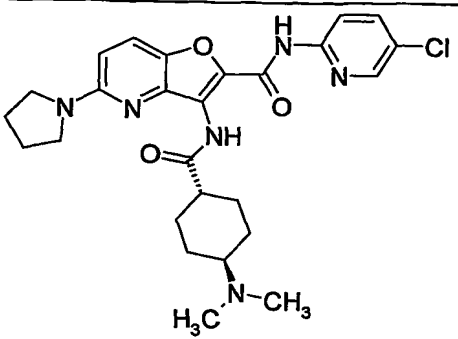
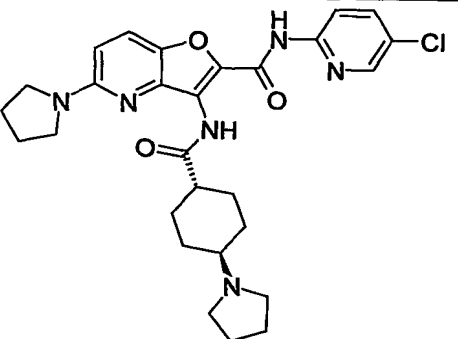
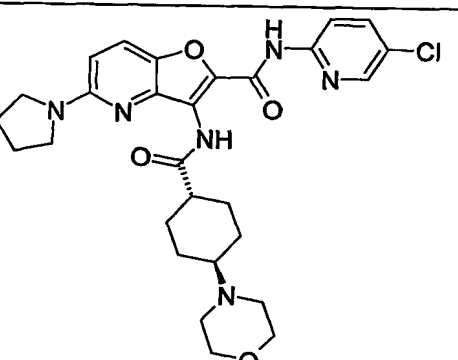
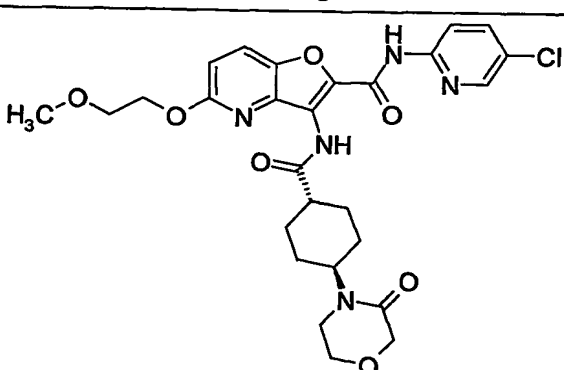
実施例 番号	構造式	恒数等
1 6 9		APCI-MS M/Z: 511/513[M+H] ⁺
1 7 0		APCI-MS M/Z: 537/539[M+H] ⁺
1 7 1		APCI-MS M/Z: 553/555[M+H] ⁺
1 7 2		APCI-MS M/Z: 572/574[M+H] ⁺

表 4 2

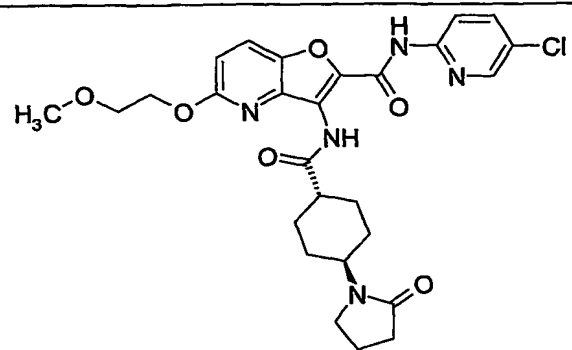
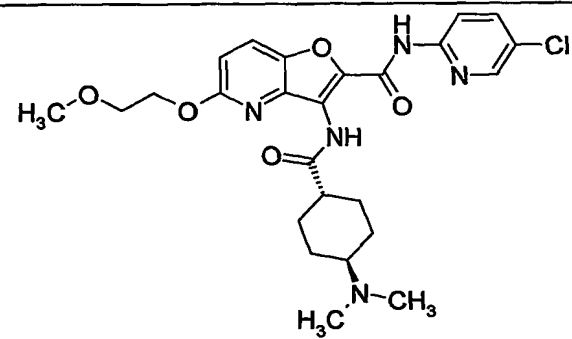
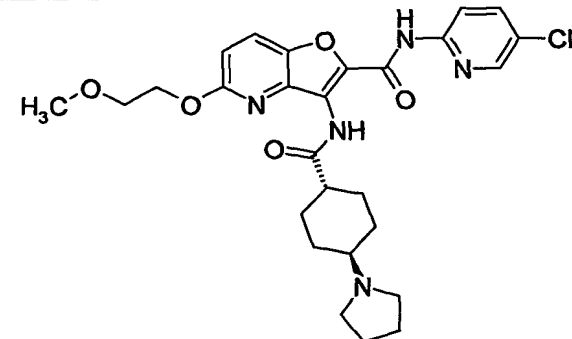
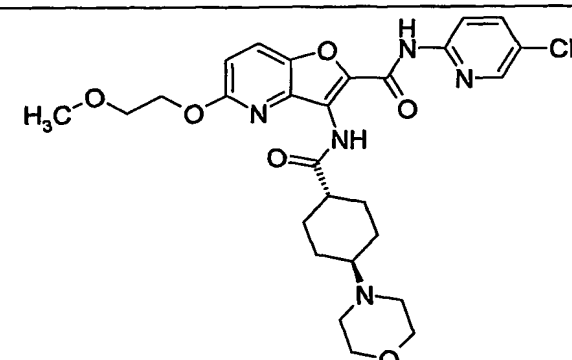
実施例 番号	構造式	恒数等
173		APCI-MS M/Z: 566/568[M+H] ⁺
174		APCI-MS M/Z: 516/518[M+H] ⁺
175		APCI-MS M/Z: 542/544[M+H] ⁺
176		APCI-MS M/Z: 558/560[M+H] ⁺

表 4 3

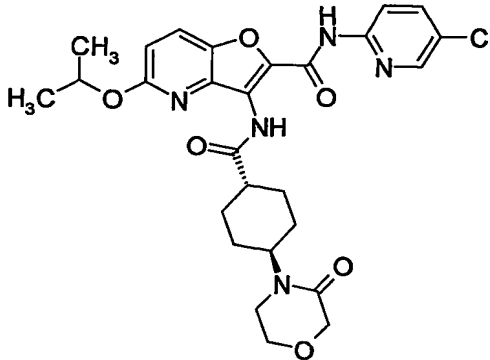
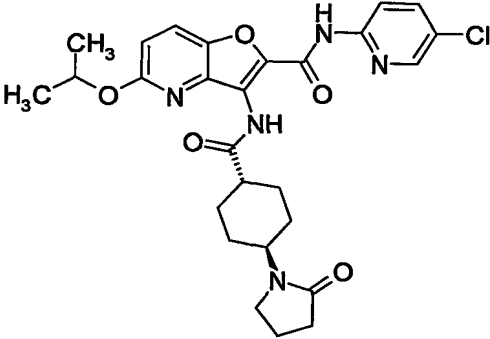
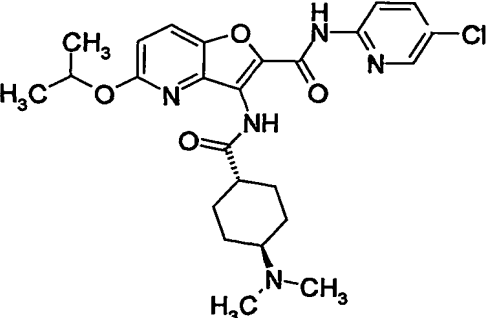
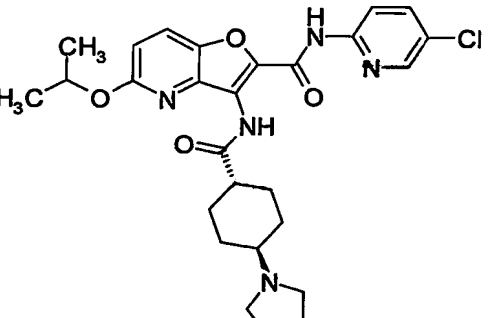
実施例 番号	構造式	恒数等
1 7 7		APCI-MS M/Z: 556/558[M+H] ⁺
1 7 8		APCI-MS M/Z: 540/542[M+H] ⁺
1 7 9		APCI-MS M/Z: 500/502[M+H] ⁺
1 8 0		APCI-MS M/Z: 526/528[M+H] ⁺

表 4 4

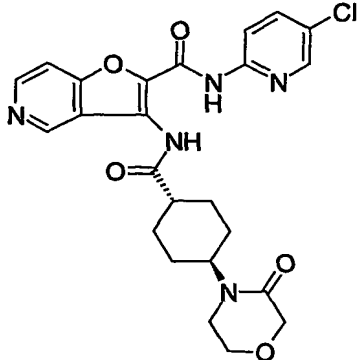
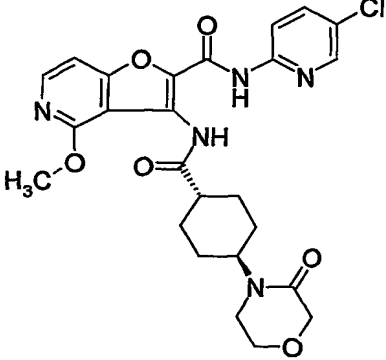
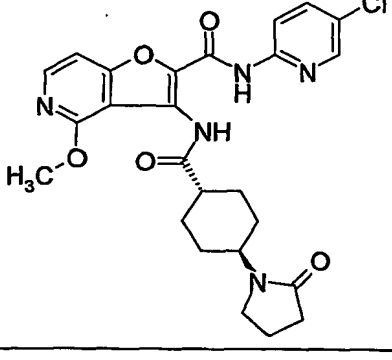
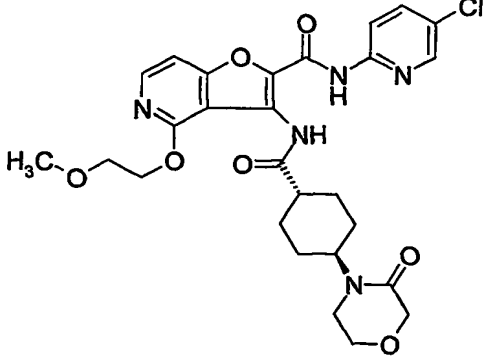
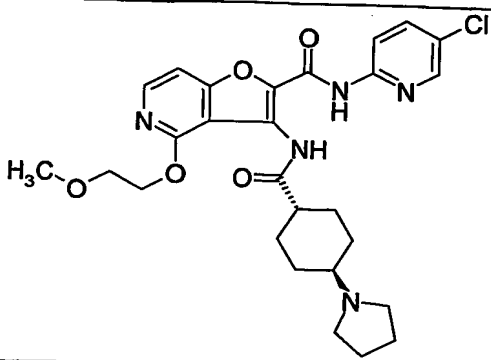
実施例 番号	構造式	恒数等
1 8 1		APCI-MS M/Z: 498/500[M+H] ⁺
1 8 2		APCI-MS M/Z: 528/530[M+H] ⁺
1 8 3		APCI-MS M/Z: 512/514[M+H] ⁺
1 8 4		APCI-MS M/Z: 572/574[M+H] ⁺

表 4 5

実施例 番号	構造式	恒数等
185		APCI-MS M/Z: 542/544[M+H] ⁺

実施例 186～192

対応するエステルとアミノ化合物を実施例 141 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

表 4 6

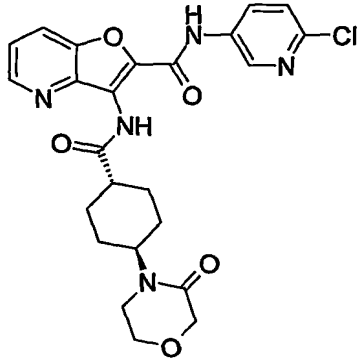
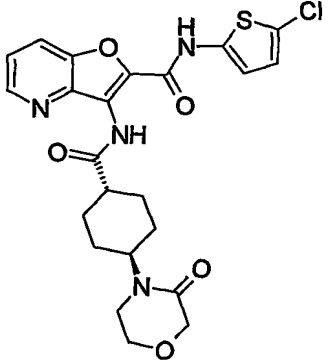
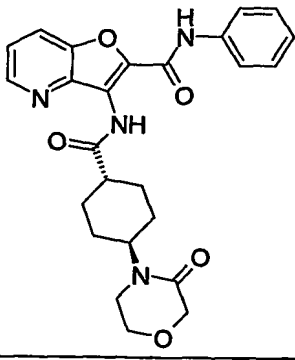
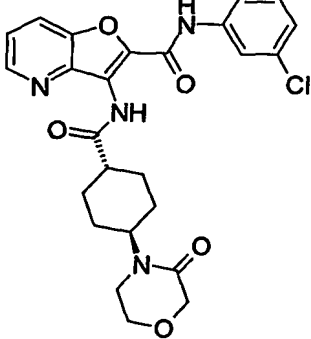
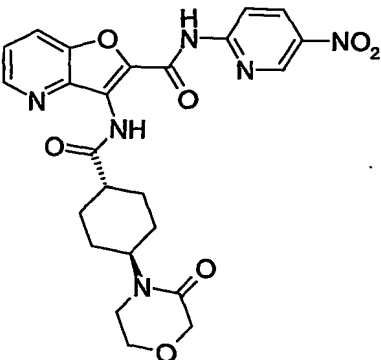
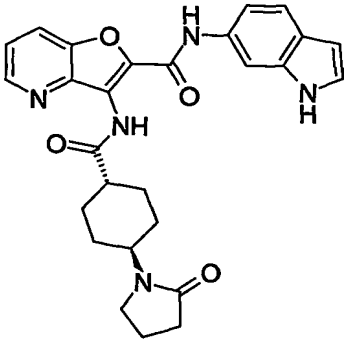
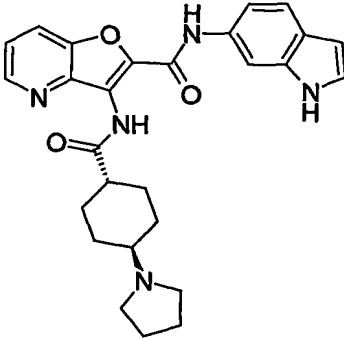
実施例 番号	構造式	恒数等
186		APCI-MS M/Z: 498/500[M+H] ⁺
187		APCI-MS M/Z: 503/505[M+H] ⁺
188		APCI-MS M/Z: 463[M+H] ⁺
189		APCI-MS M/Z: 497/499[M+H] ⁺

表 4 7

実施例 番号	構造式	恒数等
190		APCI-MS M/Z: 509[M+H] ⁺
191		APCI-MS M/Z: 486[M+H] ⁺
192		APCI-MS M/Z: 472[M+H] ⁺

実施例 193～202

参考例 24、87、90 および 91 で得られた対応するアミノ化合物とカルボン酸を実施例 2 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

表 4 8

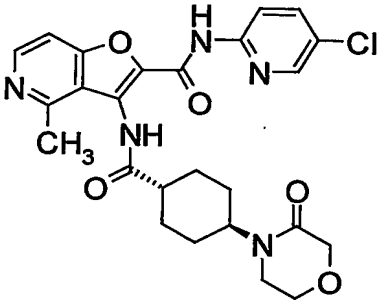
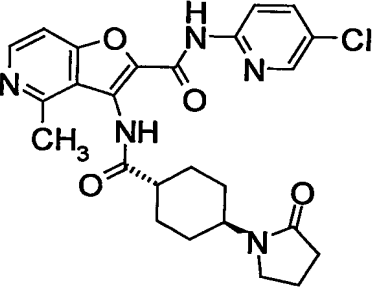
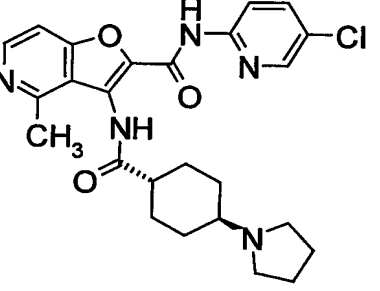
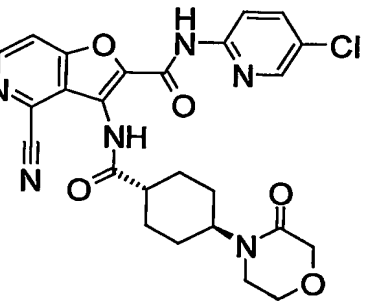
実施例 番号	構造式	恒数等
193		APCI-MS M/Z: 512/514[M+H] ⁺
194		APCI-MS M/Z: 496/498[M+H] ⁺
195		APCI-MS M/Z: 482/484[M+H] ⁺
196		APCI-MS M/Z: 523/525[M+H] ⁺

表 4 9

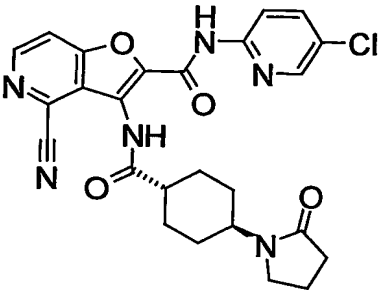
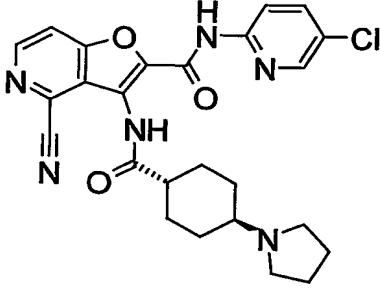
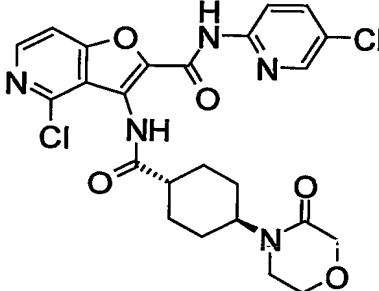
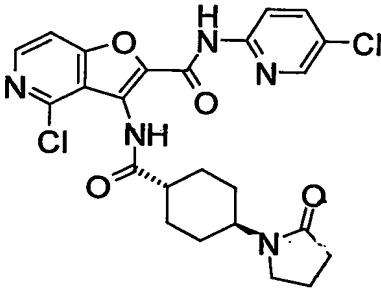
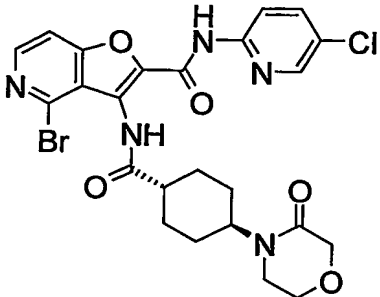
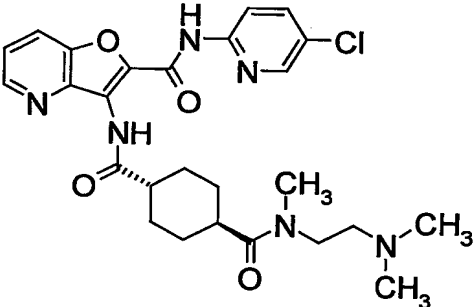
実施例 番号	構造式	恒数等
197		APCI-MS M/Z: 507/509 [M+H] ⁺
198		APCI-MS M/Z: 493/495 [M+H] ⁺
199		APCI-MS M/Z: 532/534 [M+H] ⁺
200		APCI-MS M/Z: 516/518 [M+H] ⁺

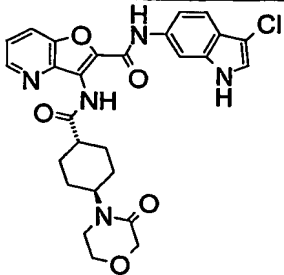
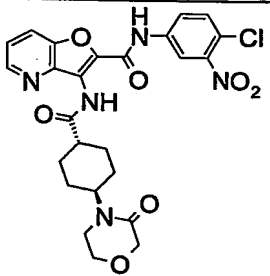
表 5 0

実施例 番号	構造式	恒数等
2 0 1		APCI-MS M/Z: 576/578[M+H] ⁺
2 0 2		APCI-MS M/Z: 527/529[M+H] ⁺

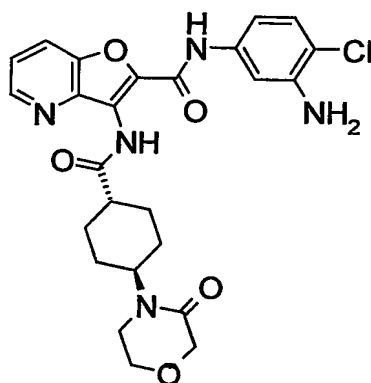
実施例 2 0 3、2 0 4

参考例 7 9 のエステルとアミノ化合物を実施例 1 4 1 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

表 5 1

実施例 番号	構造式	恒数等
203		APCI-MS M/Z: 536/538[M+H] ⁺
204		ESI-MS M/Z: 540/542[M-H] ⁻

実施例 205 : N- (3-アミノ-4-クロロフェニル) -3- ({ [トランス
-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミ
5 ノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 204 で得られた N- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) -3-
({ [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カ
ルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 50 mg
10 をエタノール 3 ml に懸濁し、塩化スズ (I I) 二水和物 104 mg を加え、室
温で 15 時間攪拌後、さらに 50℃ で 5 時間、70℃ で 7 時間攪拌した。放冷後、
反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを注ぎ、室温にて激

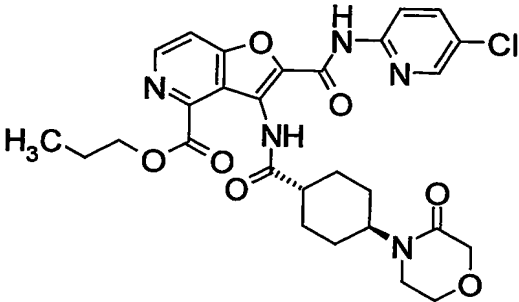
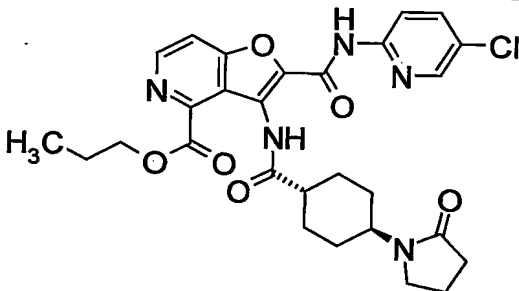
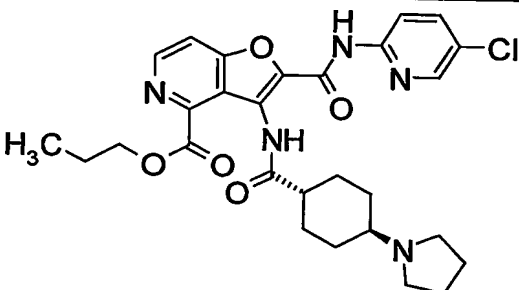
しく攪拌した。有機層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム続き、クロロホルム／メタノール＝10／1）にて精製した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、表題化合物 32 mg を得た。

5 APCI-MS M/Z : 512 / 514 [M+H]⁺。

実施例 206～208

参考例 125 のアミン化合物を対応するカルボン酸と実施例 2 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

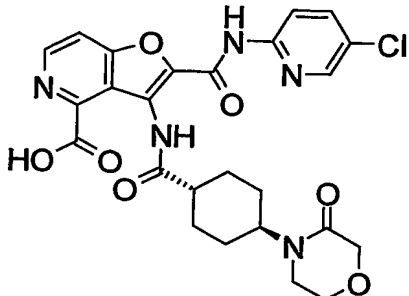
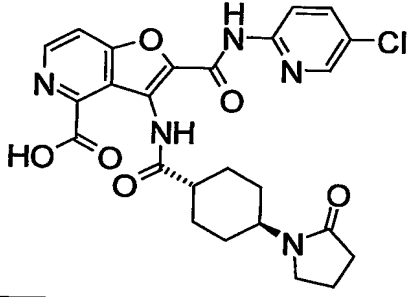
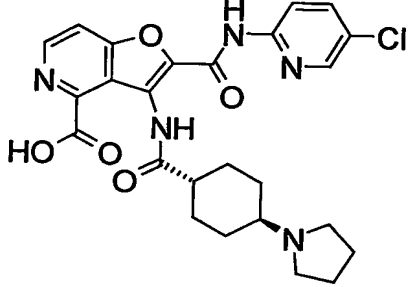
表 5 2

実施例 番号	構造式	恒数等
206		APCI-MS M/Z: 584/586[M+H] ⁺
207		APCI-MS M/Z: 568/570[M+H] ⁺
208		APCI-MS M/Z: 554/556[M+H] ⁺

実施例 209～211

実施例 206～208 の化合物を実施例 79 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

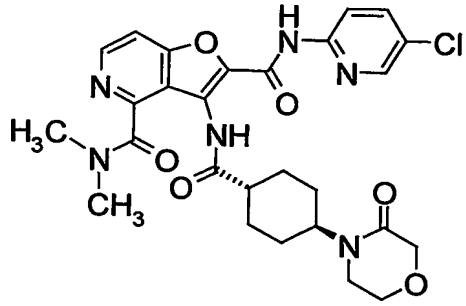
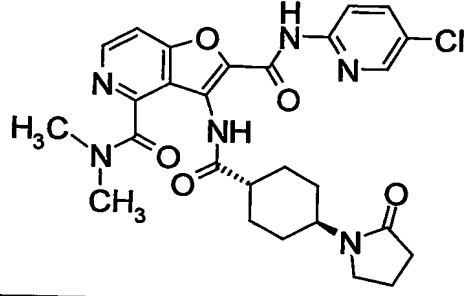
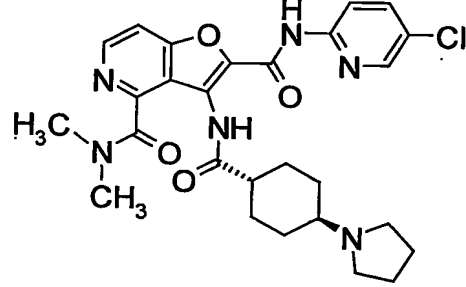
表 5 3

実施例 番号	構造式	恒数等
209		ESI-MS M/Z: 540/542[M-H] ⁺
210		ESI-MS M/Z: 524/526[M-H] ⁺
211		ESI-MS M/Z: 510/512[M-H] ⁺

実施例 212～214

実施例 209～211 の化合物を実施例 85 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

表 5 4

実施例 番号	構造式	恒数等
2 1 2		APCI-MS M/Z: 569/571[M+H] ⁺
2 1 3		APCI-MS M/Z: 553/555[M+H] ⁺
2 1 4		APCI-MS M/Z: 539/541[M+H] ⁺

実施例 2 1 5 ~ 3 5 5

上記実施例と同様にして、以下の化合物を得ることができる。

表 5 5

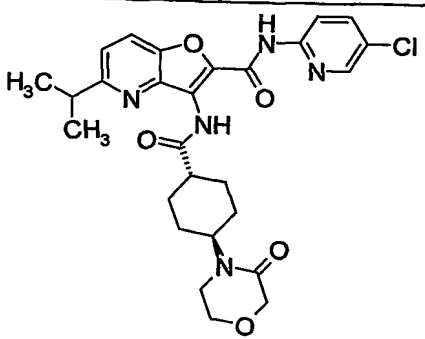
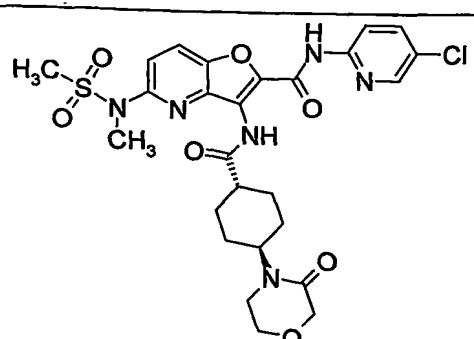
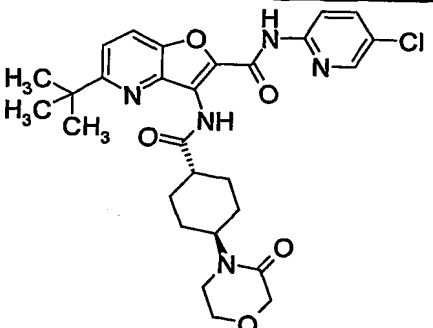
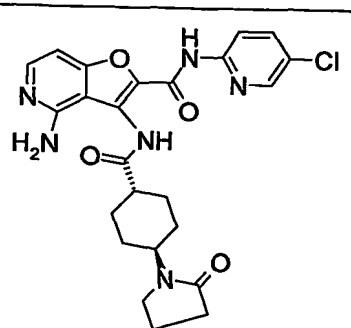
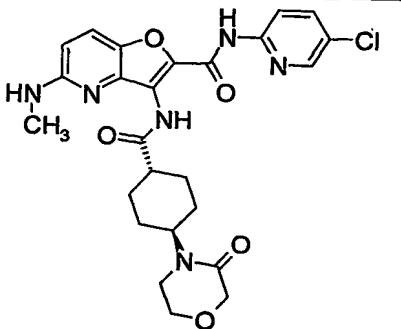
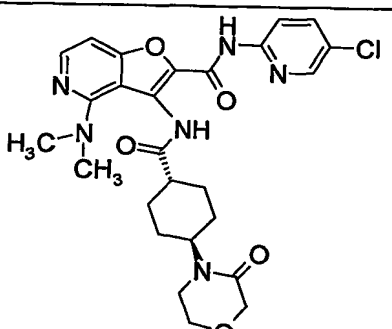
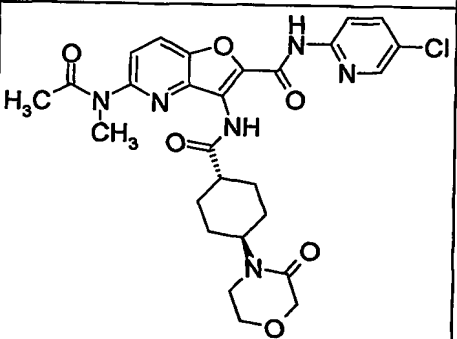
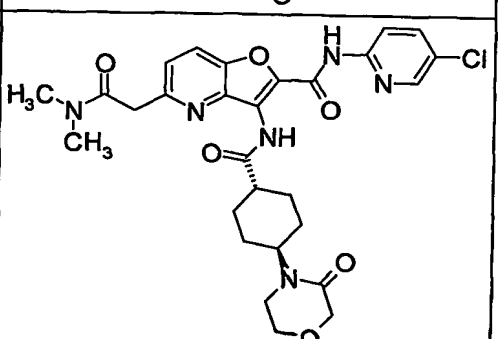
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
2 1 5		2 1 9	
2 1 6		2 2 0	
2 1 7		2 2 1	
2 1 8		2 2 2	

表 5 6

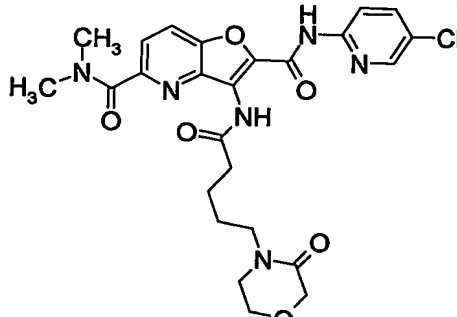
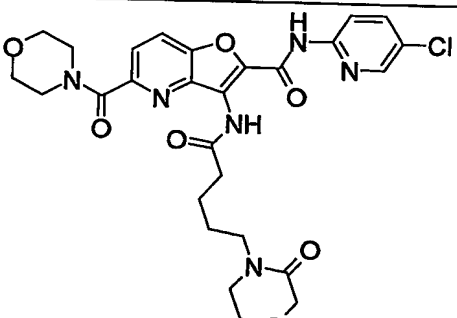
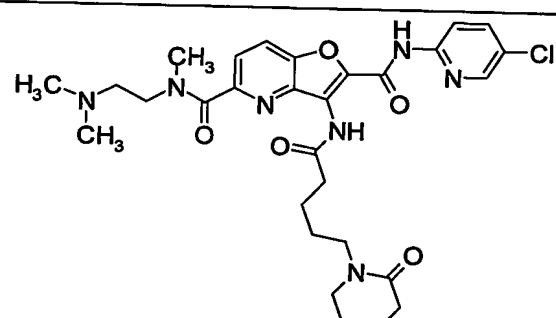
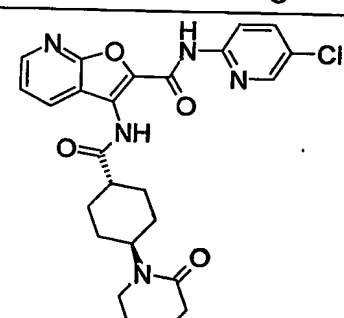
実施例 番号	構造式
2 2 3	
2 2 4	
2 2 5	
2 2 6	

表 5 7

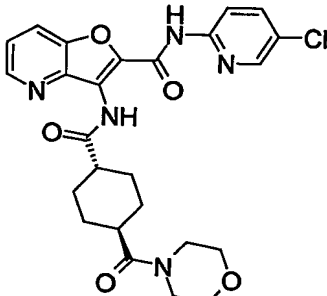
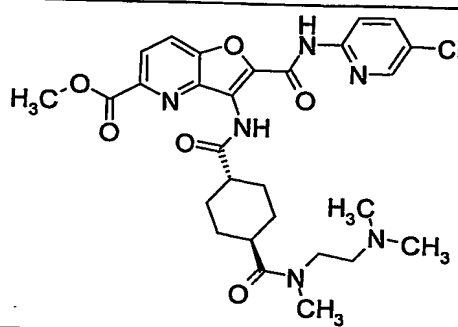
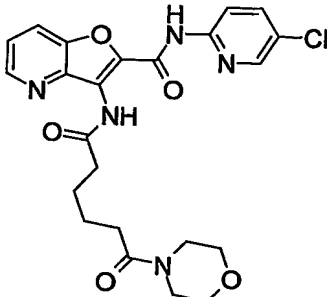
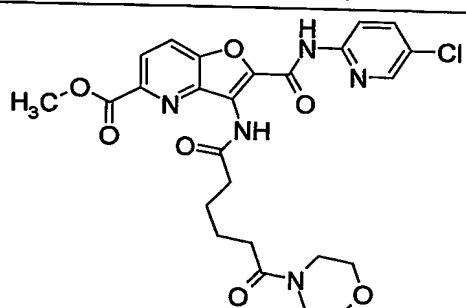
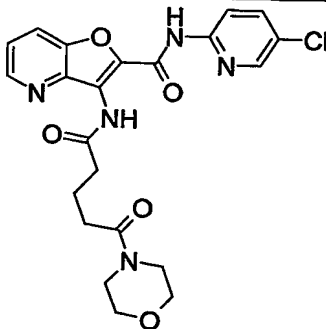
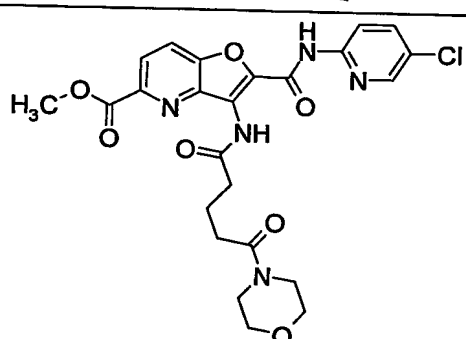
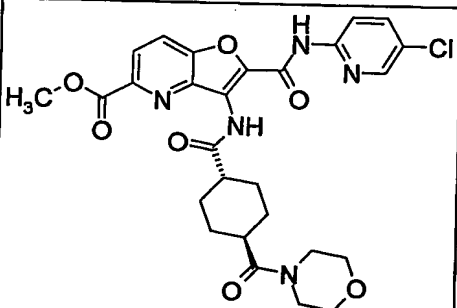
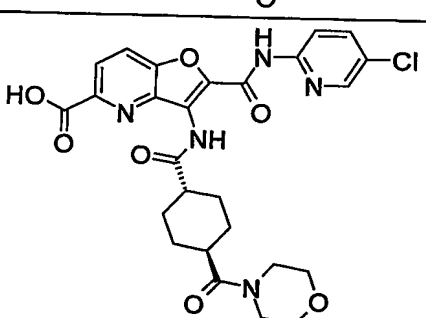
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
2 2 7		2 3 1	
2 2 8		2 3 2	
2 2 9		2 3 3	
2 3 0		2 3 4	

表 5 8

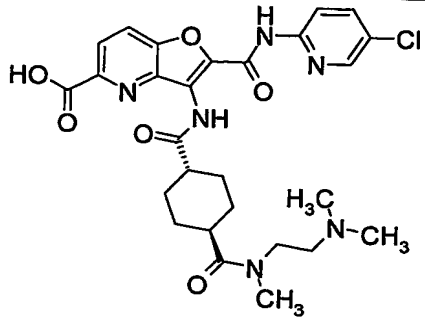
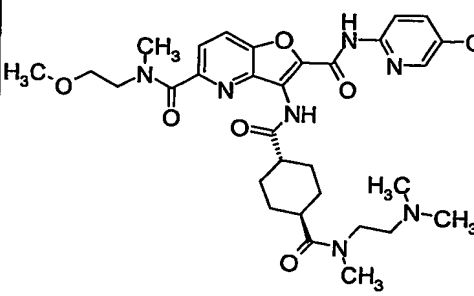
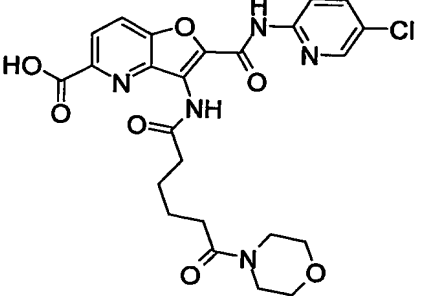
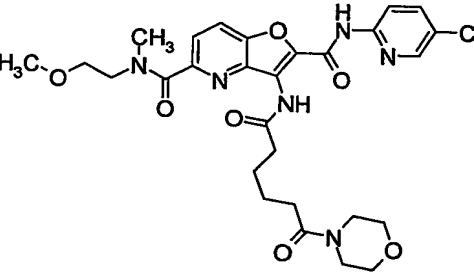
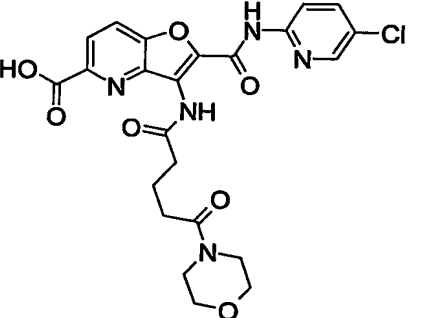
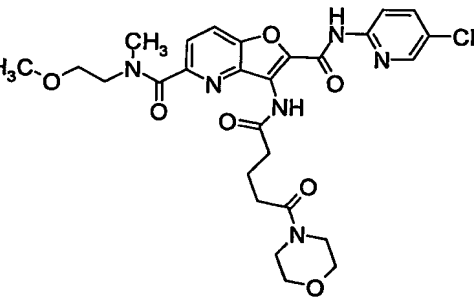
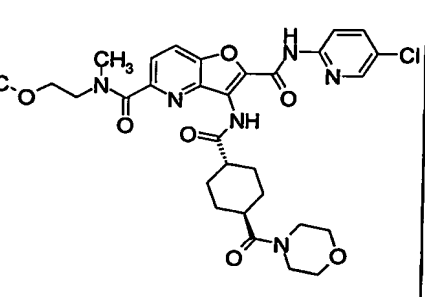
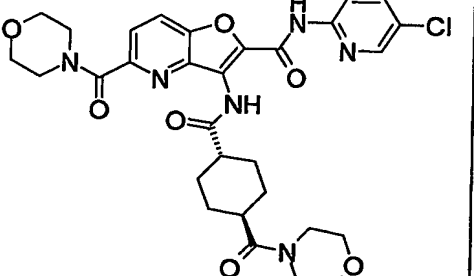
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
2 3 5		2 3 9	
2 3 6		2 4 0	
2 3 7		2 4 1	
2 3 8		2 4 2	

表 5 9

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
2 4 3		2 4 7	
2 4 4		2 4 8	
2 4 5		2 4 9	
2 4 6		2 5 0	

表 6 0

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
2 5 1		2 5 5	
2 5 2		2 5 6	
2 5 3		2 5 7	
2 5 4		2 5 8	

表 6 1

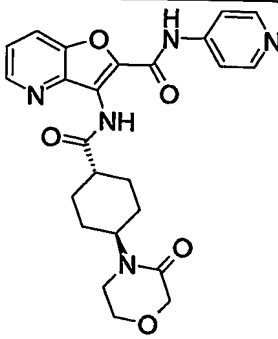
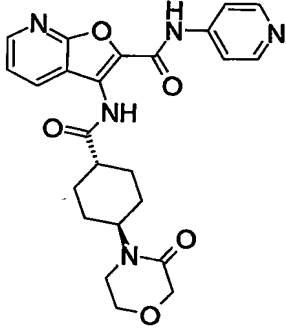
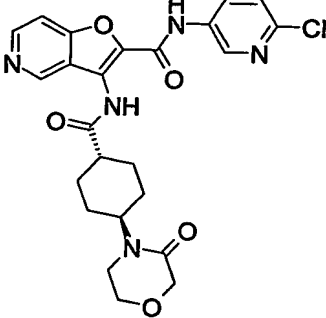
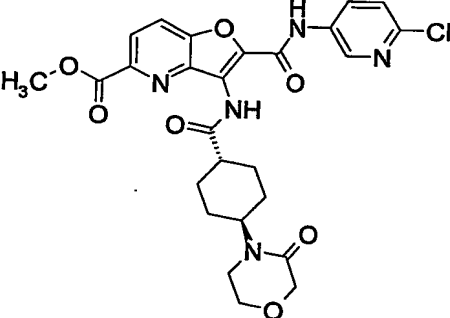
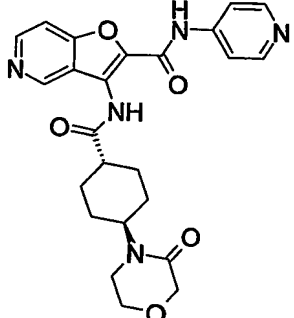
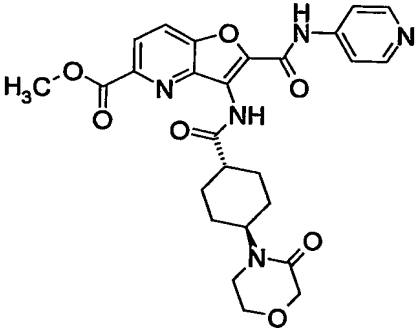
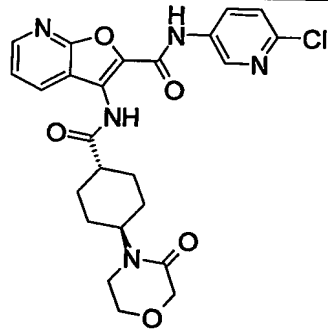
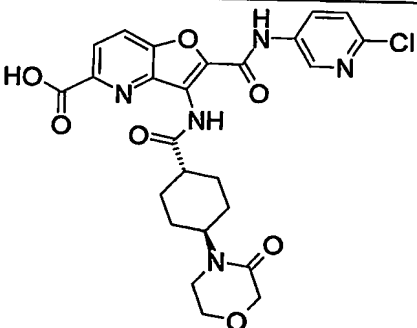
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
2 5 9		2 6 3	
2 6 0		2 6 4	
2 6 1		2 6 5	
2 6 2		2 6 6	

表 6 2

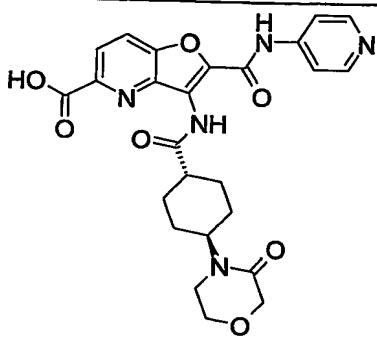
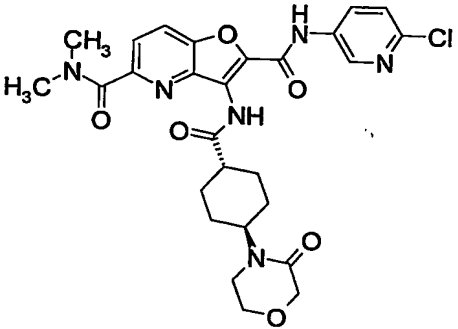
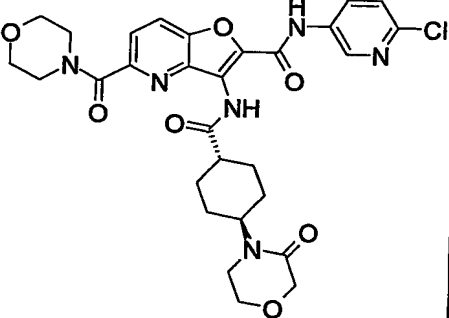
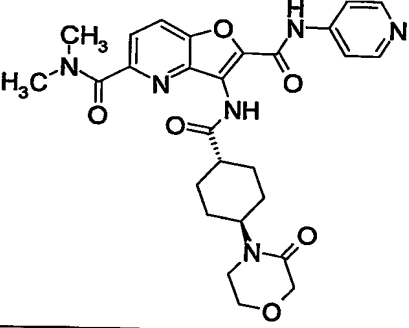
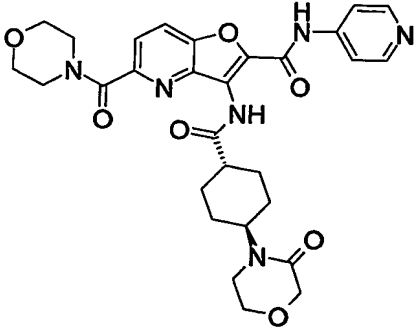
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
267		270	
268		271	
269			

表 6 3

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
272		276	
273		277	
274		278	
275		279	

表 6 4

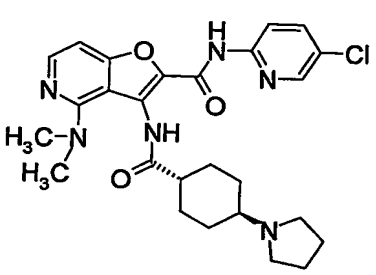
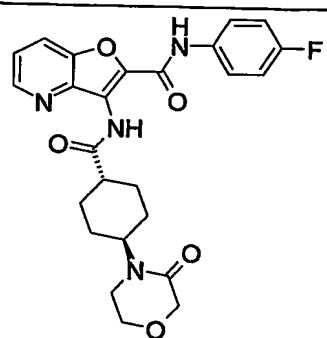
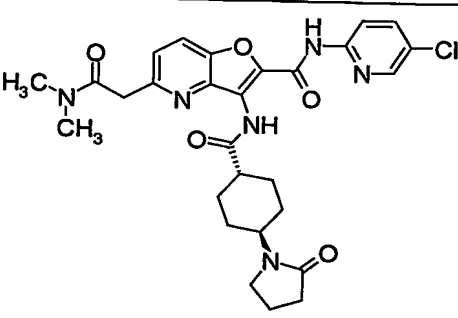
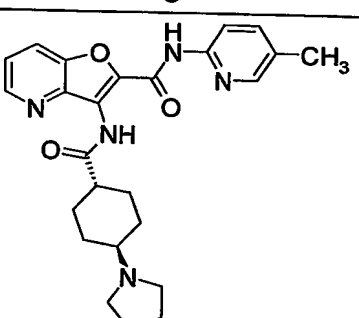
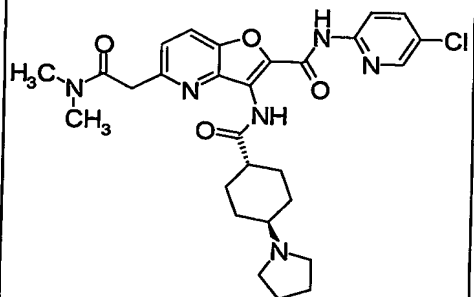
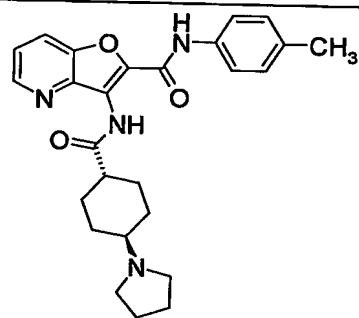
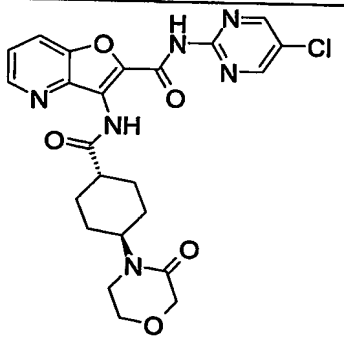
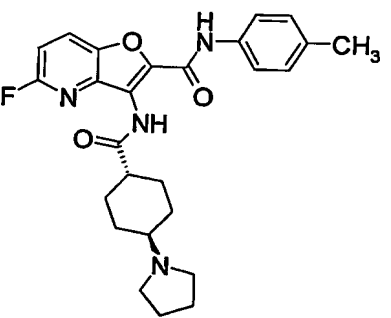
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
280		284	
281		285	
282		286	
283		287	

表 6 5

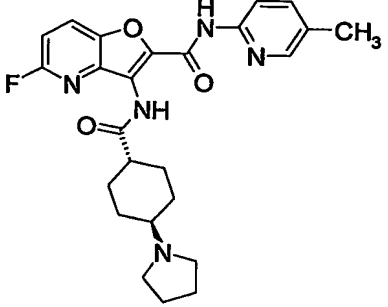
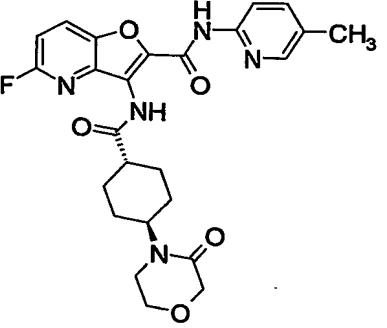
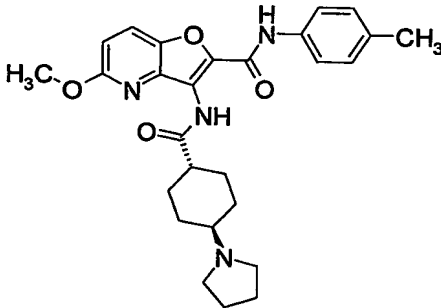
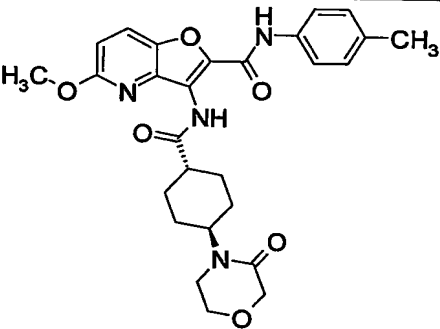
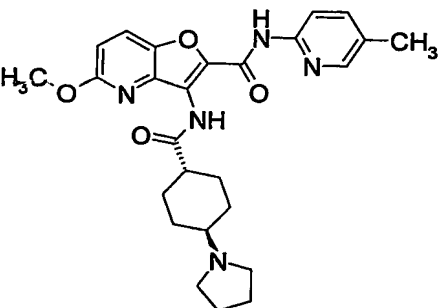
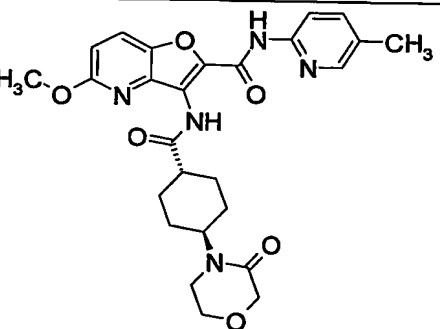
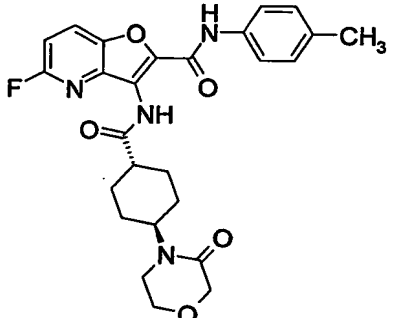
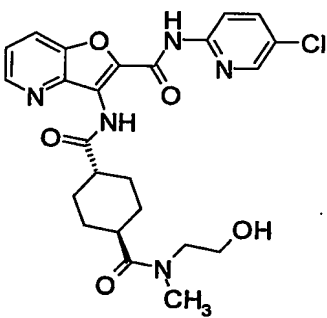
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
288		292	
289		293	
290		294	
291		295	

表 6 6

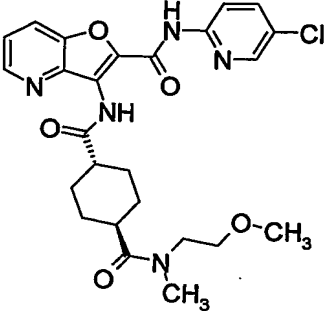
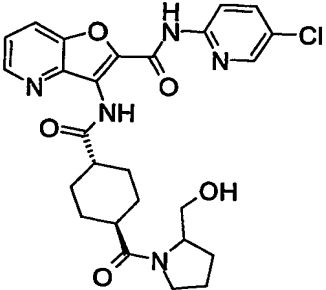
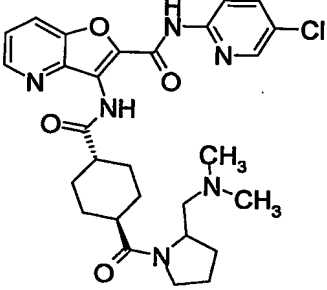
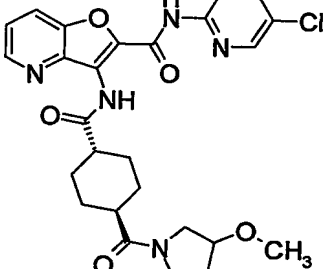
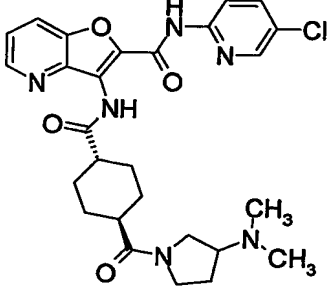
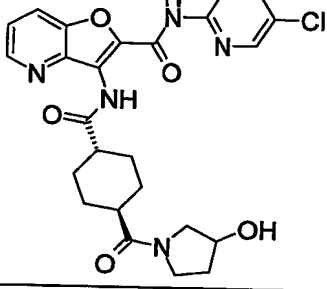
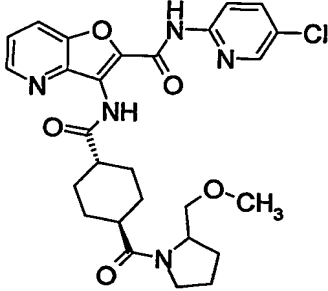
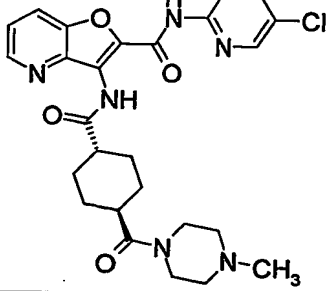
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
296		300	
297		301	
298		302	
299		303	

表 6 7

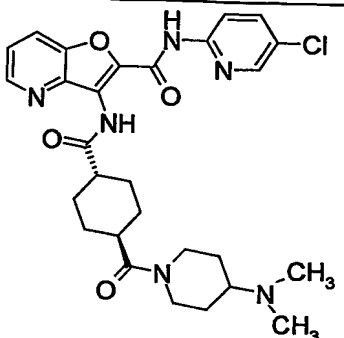
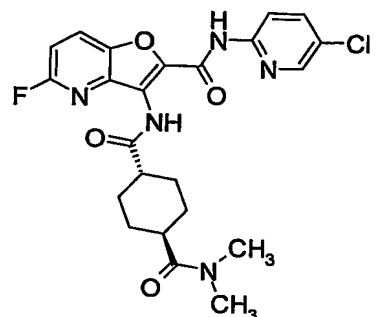
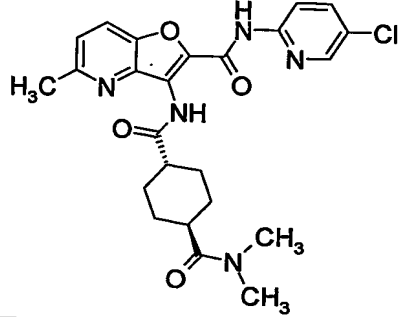
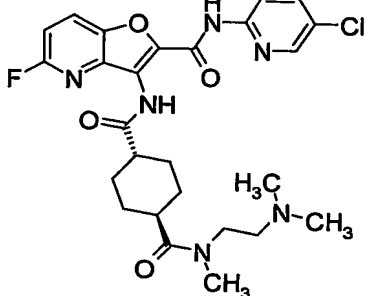
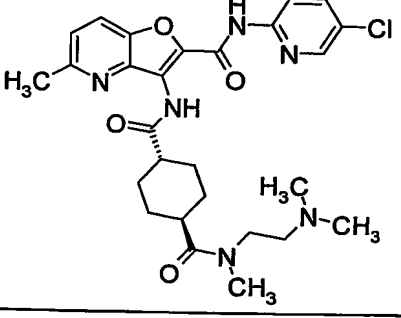
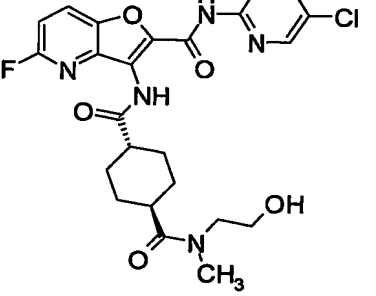
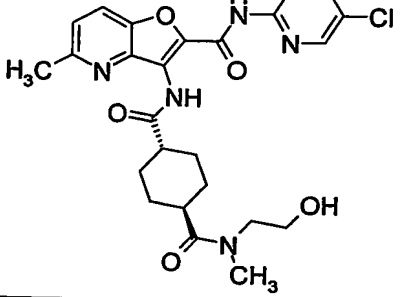
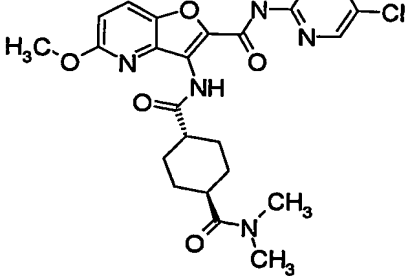
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
304		308	
305		309	
306		310	
307		311	

表 6 8

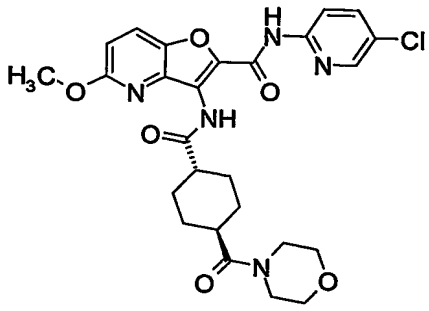
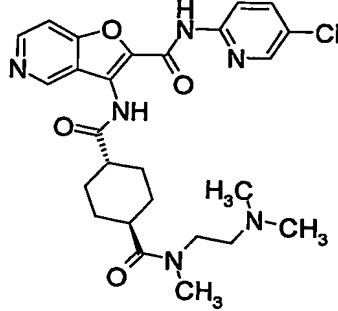
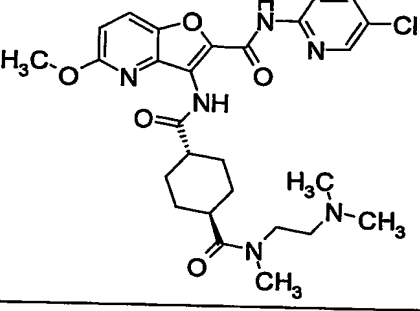
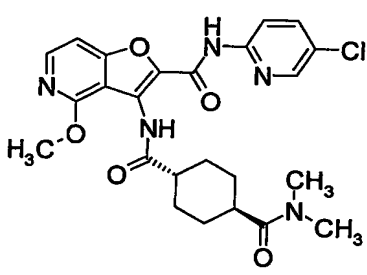
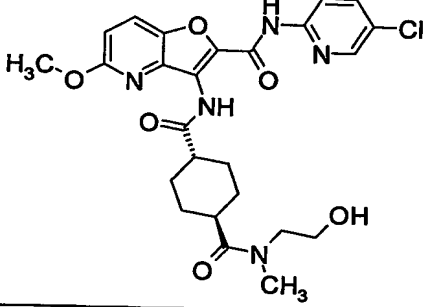
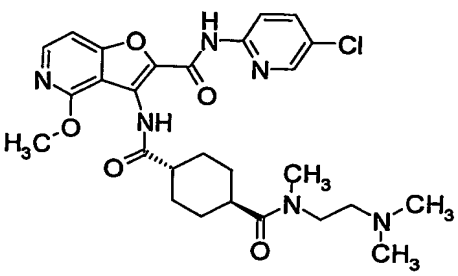
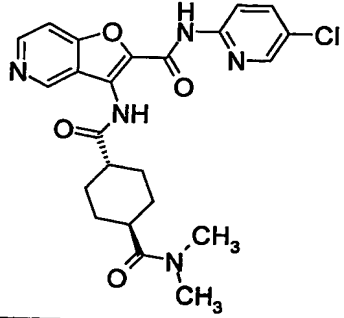
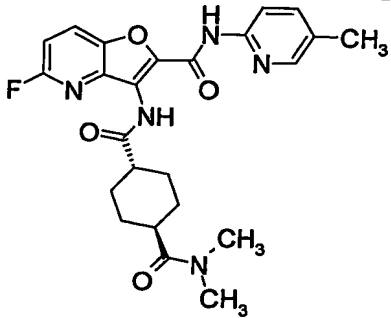
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
3 1 2		3 1 6	
3 1 3		3 1 7	
3 1 4		3 1 8	
3 1 5		3 1 9	

表 6 9

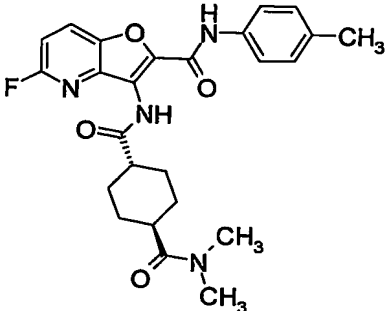
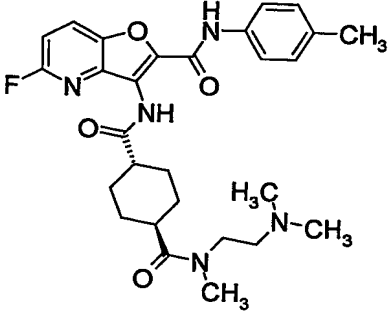
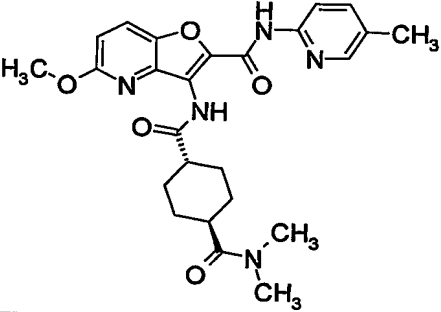
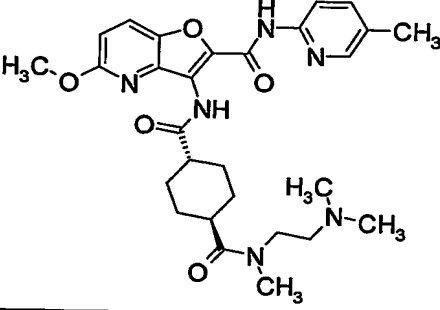
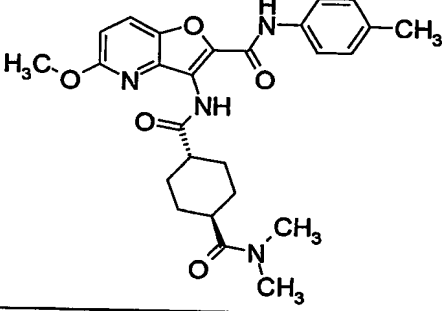
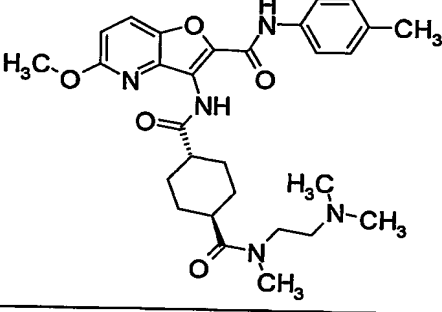
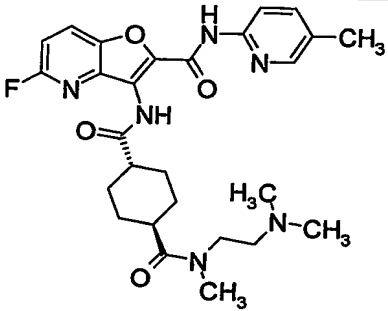
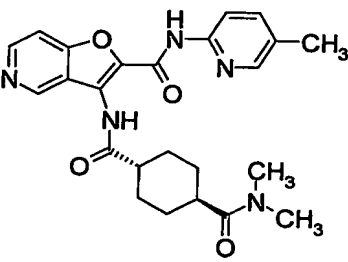
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
3 2 0		3 2 4	
3 2 1		3 2 5	
3 2 2		3 2 6	
3 2 3		3 2 7	

表 7 0

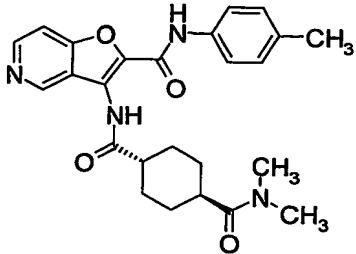
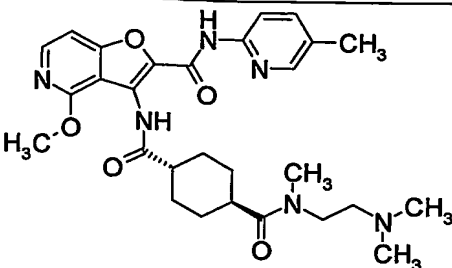
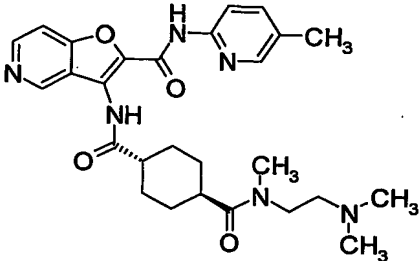
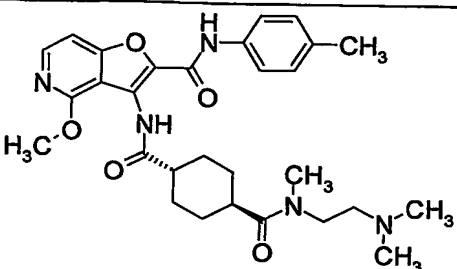
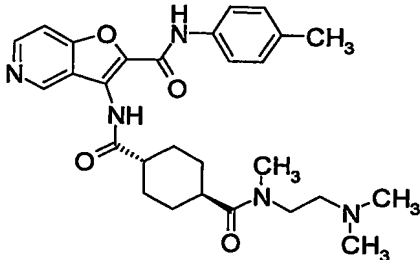
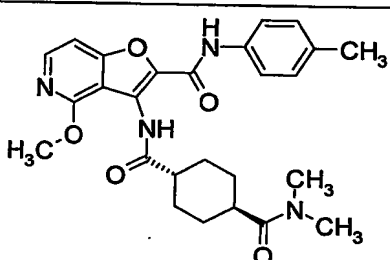
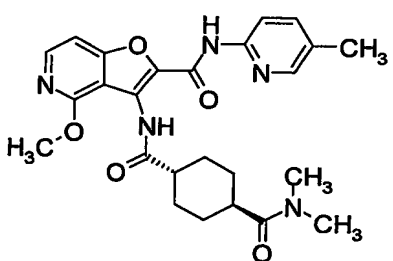
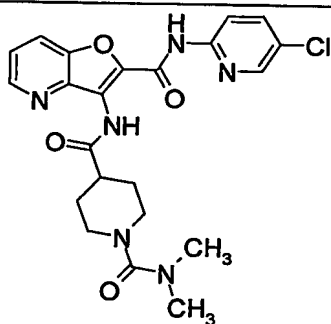
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
3 2 8		3 3 2	
3 2 9		3 3 3	
3 3 0		3 3 4	
3 3 1		3 3 5	

表 7 1

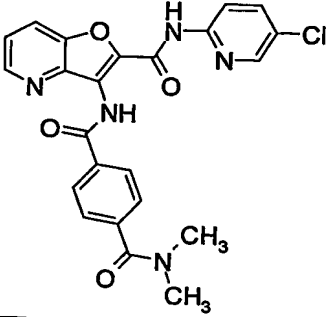
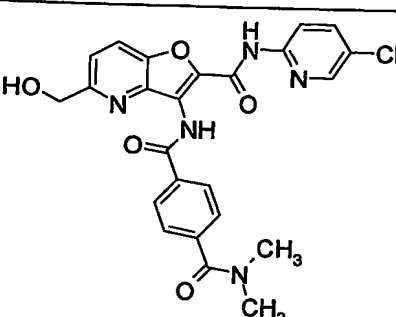
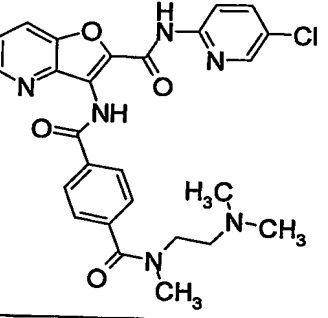
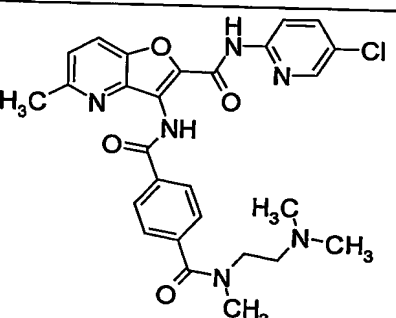
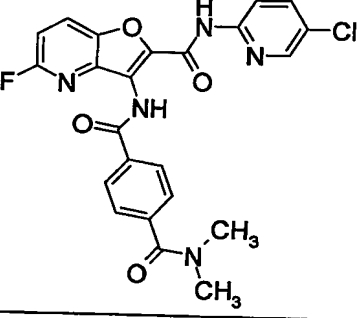
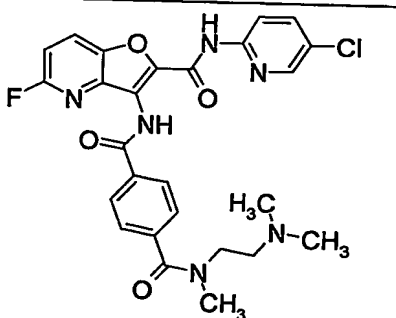
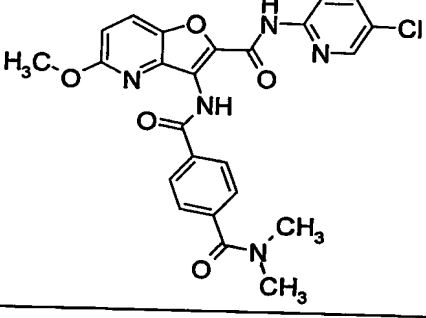
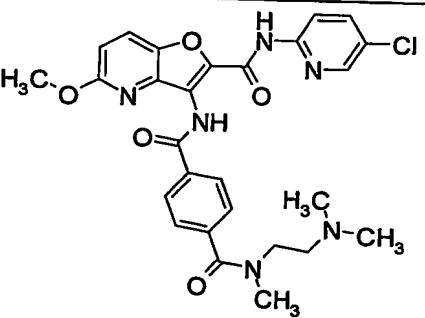
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
3 3 6		3 4 0	
3 3 7		3 4 1	
3 3 8		3 4 2	
3 3 9		3 4 3	

表 7 2

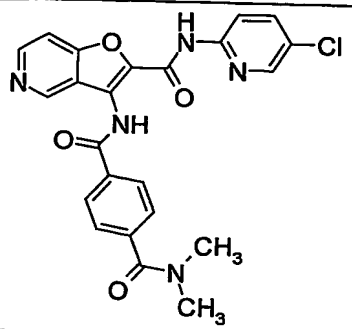
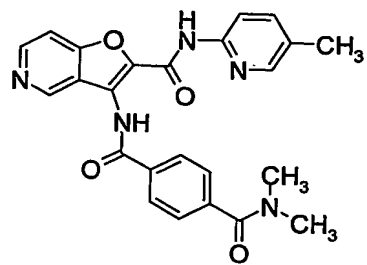
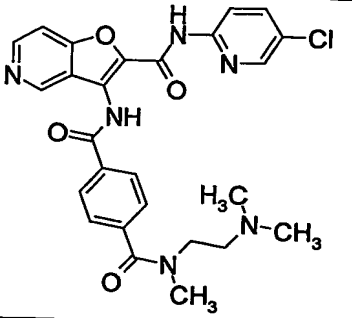
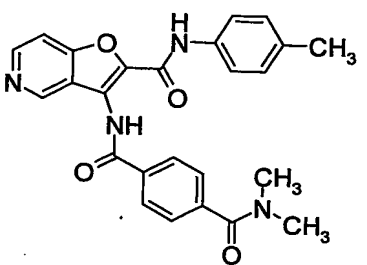
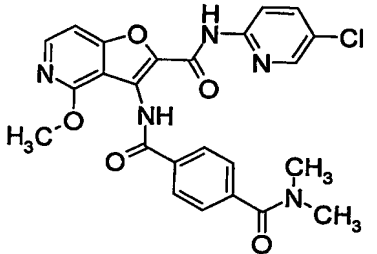
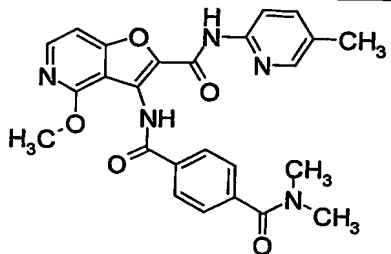
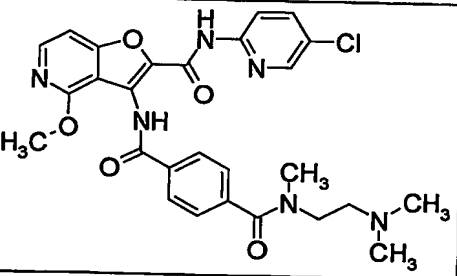
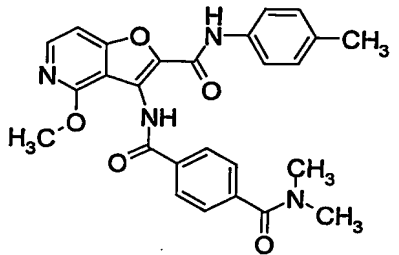
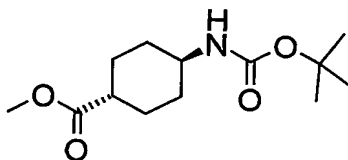
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
3 4 4		3 4 8	
3 4 5		3 4 9	
3 4 6		3 5 0	
3 4 7		3 5 1	

表 7 3

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
3 5 2		3 5 4	
3 5 3		3 5 5	

参考例 1 : トランス-4- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル



(1) -30℃冷却下、メタノール1500mlに塩化チオニル254mlを約1時間かけて滴下した。終了後、室温にて0.5時間攪拌した後、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸500.0gを加え室温にて17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をn-ヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル545.0gを得た。

APCI-MS M/Z : 201 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られたトランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル150.0gをテトラヒドロフラン1500mlに溶解し、氷冷下、2

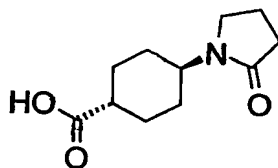
8%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液149gと水13.2gの混合溶液を滴下した。反応液を室温に戻し3.5時間攪拌した後、n-ヘキサン1500mlを注ぎ、析出物を濾取した。得られた固体を氷冷下、濃塩酸50ml、水450ml、およびクロロホルム1000mlの混合溶液に加え、室温にて20分間攪拌後、クロロホルム層を分取し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をn-ヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸106.0gを得た。

ESI-MS M/Z : 185 $[M-H]^-$ 。

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸100.0gをt-ブタノール1000mlに溶解し、ジフェニルリン酸アジド155gおよびトリエチルアミン78.6mlを加えた後、約60°Cで1時間加熱し、さらに17時間加熱還流した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール250mlに溶解し水750mlを加えた後、氷冷下攪拌した。0.5時間後、析出物を濾取し、水-メタノール(3:1)1000mlおよびn-ヘキサンにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物117.0gを得た。

APCI-MS M/Z : 275 $[M+H]^+$ 。

参考例2: トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例1で得られたトランス-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル234.0gをジオキサン500mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン500mlを加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物

を濾取し、トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 12.9 g を得た。

APCI-MS M/Z : 158 $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 45.31 g をジクロロメタン 1000 ml に懸濁し、氷冷下、4-クロロブチリルクロリド 31.5 ml を加え、続いて、トリエチルアミン 81.5 ml のジクロロメタン 80 ml 溶液を滴下した。反応液を室温に戻し 3 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよび 5% 塩酸を注ぎ、有機層を分取後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、活性炭処理し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、トランス-4-[(4-クロロブタノイル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 38.81 g を得た。

APCI-MS M/Z : 262/264 $[M+H]^+$ 。

(3) 60% 油性水素化ナトリウム 9.60 g を N, N-ジメチルアセトアミド 500 ml に懸濁し、氷冷下、上記 (2) で得られたトランス-4-[(4-クロロブタノイル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 52.32 g を少しずつ加えた。反応液を室温に戻し 24 時間攪拌後、氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) にて精製した後、残渣を n-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁した。結晶を濾取後、乾燥し、トランス-4-(2-オキシピロリジン-1-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 39.20 g を得た。

APCI-MS M/Z : 226 $[M+H]^+$ 。

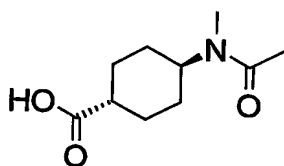
(4) 上記 (3) で得られたトランス-4-(2-オキシピロリジン-1-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 39.15 g をメタノール 400 ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 174 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、10% 塩酸を注ぎ反応液を pH 1~2 とし、食塩で飽和後、クロロ

ホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 3

5 5. 94 g を得た。

ESI-MS $M/Z : 210 [M-H]^-$ 。

参考例 3 : トランス-4- [アセチル (メチル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 1 で得られたトランス-4- [(t-ブトキシカルボニル) アミ

10 ノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 30. 00 g を N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、氷冷下、60% 油性水素化ナトリウム 5. 60 g を加えた。同冷却下、0. 5 時間攪拌した後、ヨウ化メチル 14. 5 ml およびメタノール 0. 15 ml を順次加え、反応液を室温に戻し 4 時間攪拌した。氷冷下、

15 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n-ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 に続き、7/1) にて精製し、トランス-4- [(t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 26. 33 g を得た。

APCI-MS $M/Z : 272 [M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られたトランス-4- [(t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 26. 32 g をジオキサン 100 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 100 ml を加えた。反応液を室温にて 4 時間攪拌した後、ジイソプロピルエーテル 500 ml を注いだ。析

25 出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、トランス-4- (メチルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 19. 01 g を得た。

150

APCI-MS $M/Z : 172 [M+H]^+$.

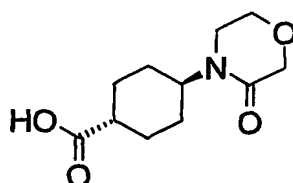
(3) 上記(2)で得られたトランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 18.93 g をジクロロメタン 400 ml に懸濁し、氷冷下、塩化アセチル 8.42 ml を加え、続いて、トリエチルアミン 38.1 ml のジクロロメタン 40 ml 溶液を滴下した。反応液を室温に戻し 2 時間攪拌後、反応液に 5% 塩酸を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) にて精製し、トランス-4-[アセチル(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 19.05 g を得た。

APCI-MS $M/Z : 214 [M+H]^+$.

(4) 上記(3)で得られたトランス-4-[アセチル(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 19.00 g をメタノール 200 ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 60 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、10% 塩酸を注ぎ反応液を pH 1~2 とし、食塩で飽和後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 16.31 g を得た。

ESI-MS $M/Z : 198 [M-H]^-$.

参考例 4: トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 60% 油性水素化ナトリウム 6.80 g を N, N-ジメチルアセトアミド 50 ml に懸濁し、氷冷下、2-(ベンジルオキシ)エタノール 12.9 g の N, N-ジメチルアセトアミド 50 ml 溶液を 10 分間かけて滴下した。室温で 15

分間攪拌した後、反応液を氷冷し、クロロ酢酸 8.13 g を少しずつ加え、室温で 11 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去して [2-(ベンジルオキシ)エトキシ]酢酸 18.24 g を得た。

ESI-MS $M/Z : 209 [M-H]^-$ 。

(2) 上記 (1) で得られた [2-(ベンジルオキシ)エトキシ]酢酸 6.51 g、参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 5.27 g、および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 5.06 g を N,N-ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、氷冷下、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 7.10 g とトリエチルアミン 4.50 ml を順次加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 に続き、酢酸エチル) にて精製し、トランス-4-([2-(2-ベンジルオキシ)エトキシ]アセチル)アミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 8.24 g を得た。

APCI-MS $M/Z : 350 [M+H]^+$ 。

(3) 上記 (2) で得られたトランス-4-([2-(2-ベンジルオキシ)エトキシ]アセチル)アミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 5.09 g を酢酸 150 ml に溶解し、5%パラジウム-炭素 1.01 g を加え、常圧水素雰囲気下に室温で 2.4 時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、トランス-4-([2-(2-ヒドロキシエトキシ)アセチル]アミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 3.32 g を得た。

APCI-MS $M/Z : 260 [M+H]^+$ 。

(4) 上記(3)で得られたトランス-4- { [(2-ヒドロキシエトキシ) アセチル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.37 g をクロロホルム 15 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 890 μ l を加えた。続いて、同温にて塩化メタンスルホン 450 μ l を滴下した。反応液を氷冷下3時間攪拌した後、水で希釈しクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、トランス-4- [({2- [(メチルスルホン) オキシ] エトキシ } アセチル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.83 g を得た。

APCI-MS M/Z : 338 $[M+H]^+$ 。

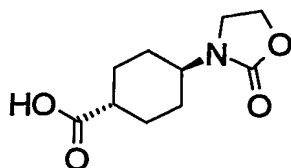
(5) 上記(4)で得られたトランス-4- [({2- [(メチルスルホン) オキシ] エトキシ } アセチル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.08 g を N, N-ジメチルアセトアミド 15 ml に溶解し、氷冷下60%油性水素化ナトリウム 135 mg を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、水と過剰の食塩を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 に続き、酢酸エチル) にて精製し、トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 715 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 242 $[M+H]^+$ 。

(6) 上記(5)で得られたトランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 500 mg を参考例2(4)と同様の方法で処理することにより、表題化合物 322 mg を得た。

ESI-MS M/Z : 226 $[M-H]^-$ 。

参考例5: トランス-4- (2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 5.00 g をクロロホルム 60 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 11 ml を加え、続いてクロロギ酸 2-クロロエチル 3.3 ml のクロロホルム 10 ml 溶液を滴下した。室温にて 2.5 時間攪拌後、反応液に 5% 塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をクロロホルム-ジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥して、トランス-4-
5 { [(2-クロロエトキシ) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸メチル 5.11 g を得た。

10 APCI-MS M/Z : 264 / 266 [M+H]⁺。

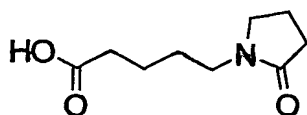
(2) 上記 (1) で得られたトランス-4- { [(2-クロロエトキシ) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸メチル 3.70 g を N, N-ジメチルアセトアミド 50 ml に溶解し、氷冷下、60% 油性水素化ナトリウム 630 mg を加え、室温で 16.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 に続き、酢酸エチル) にて精製し、トランス-4-(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.83 g を得た。

20 APCI-MS M/Z : 228 [M+H]⁺。

(3) 上記 (2) で得られたトランス-4-(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.84 g を参考例 2 (4) と同様の方法で処理することにより、表題化合物 1.75 g を得た。

ESI-MS M/Z : 212 [M-H]⁻。

25 参考例 6 : 5-(2-オキソピロリジン-1-イル) ペンタン酸



(1) 5-アミノ吉草酸 7.35 g をメタノール 50 ml に溶解し、氷冷下、塩

化チオニル 4.9 ml を滴下後、反応液を室温に戻し 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、5-アミノ吉草酸メチル・塩酸塩 9.93 g を得た。

APCI-MS $M/Z : 132 [M+H]^+$ 。

5 (2) 上記 (1) で得られた 5-アミノ吉草酸メチル・塩酸塩 1.68 g をクロロホルム 20 ml に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン 2.54 g を加えた後、4-クロロブチリルクロリド 1.55 g を滴下した。反応液を室温に戻し 2 時間攪拌後、反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、5-[(4-クロロブタノイル) アミノ] ペンタン酸メチル 2.34 g を得た。

10 APCI-MS $M/Z : 236/238 [M+H]^+$ 。

15 (3) 上記 (2) で得られた 5-[(4-クロロブタノイル) アミノ] ペンタン酸メチル 2.33 g を N, N-ジメチルアセトアミド 20 ml に溶解し、氷冷下、60% 油性水素化ナトリウム 0.47 g を少しずつ加えた。反応液を室温に戻し 20 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムに続き、クロロホルム/酢酸エチル = 20/1) にて精製し、5-(2-オキソピロリジン-1-イル) ペンタン酸メチル 2.15 g を得た。

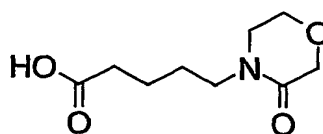
20 APCI-MS $M/Z : 200 [M+H]^+$ 。

25 (4) 上記 (3) で得られた 5-(2-オキソピロリジン-1-イル) ペンタン酸メチル 1.00 g をメタノール 20 ml に溶解し、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 2.5 ml を加えた後、反応液を室温に戻し 18 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、2 規定塩酸 5.0 ml を加えた後、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 0.90 g を得た。

ESI-MS $M/Z : 184 [M-H]^-$ 。

参考例 7 : 5-(3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタン酸

155



(1) 参考例 6 (1) で得られた 5-アミノ吉草酸メチル・塩酸塩 3.35 g、参考例 4 (1) で得られた [2-(ベンジルオキシ) エトキシ] 酢酸 4.63 g、および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 3.78 g を N, N-ジメチルホルムアミド 80 ml に溶解し、氷冷下、塩酸 1-エチルー 3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 5.37 g および トリエチルアミン 3.35 ml を順次加え、室温で 2 日間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1 に続き、酢酸エチル) にて精製し、5-({ [2-(ベンジルオキシ) エトキシ] アセチル } アミノ) ペンタン酸メチル 5.56 g を得た。

APCI-MS M/Z: 324 [M+H]⁺。

(2) 上記 (1) で得られた 5-({ [2-(ベンジルオキシ) エトキシ] アセチル } アミノ) ペンタン酸メチル 5.54 g をテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、20% 水酸化パラジウム-炭素 0.5 g を加え、常圧水素雰囲気下に室温で 4 時間撹拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、5-{ [(2-ヒドロキシエトキシ) アセチル] アミノ } ペンタン酸メチル 3.76 g を得た。

APCI-MS M/Z: 234 [M+H]⁺。

(3) 上記 (2) で得られた 5-{ [(2-ヒドロキシエトキシ) アセチル] アミノ } ペンタン酸メチル 1.17 g をクロロホルム 15 ml に溶解し、氷冷下 トリエチルアミン 0.84 ml を加えた。続いて、同温にて塩化メタンスルホン 0.43 ml を滴下した。反応液を室温に戻し 1 時間撹拌した後、氷水を注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、5-[({ 2-[(メチルスルホン) オキシ] エトキシ } アセチル) アミノ] ペンタン酸メチル 1.51 g を得た。

APCI-MS M/Z: 312 [M+H]⁺。

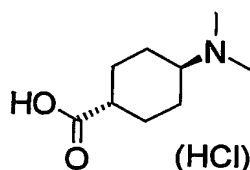
(4) 上記 (3) で得られた 5-[(2-[(メチルスルホニル) オキシ] エトキシ] アセチル) アミノ] ペンタン酸メチル 1.48 g を N, N-ジメチルアセトアミド 22 ml に溶解し、氷冷下 60% 油性水素化ナトリウム 0.20 g を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に氷水を注いだ後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 に続き、酢酸エチル) にて精製し、5-(3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタン酸メチル 0.93 g を得た。

APCI-MS $M/Z: 216 [M+H]^+$ 。

(5) 上記 (4) で得られた 5-(3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタン酸メチル 500 mg をメタノール 10 ml に溶解し、水酸化ナトリウム (0.40 g) 水溶液 2 ml を加えた後、反応液を室温に戻し 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、2 規定塩酸で中和した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 0.35 g を得た。

ESI-MS $M/Z: 200 [M-H]^-$ 。

参考例 8: トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



(1) 参考例 2 (1) で得られた トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 93.0 g をメタノール 1000 ml に溶解し、35% ホルムアルデヒド水溶液 95.4 ml、酢酸ナトリウム 39.4 g および 10% パラジウム-炭素 10 g を加え、常圧水素雰囲気下、室温にて 3.5 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、得られた残渣に 20% 炭酸カリウム水溶液 50 ml を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムおよび炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲル

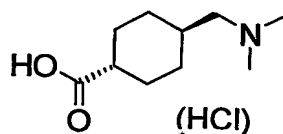
カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）にて精製し、トランス-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸メチル 87.3 g を得た。

APCI-MS M/Z : 186 [M+H]⁺.

- 5 (2) 上記(1)で得られたトランス-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸メチル 27.6 g をジオキサン 300 ml および水 100 ml に溶解し、6規定塩酸 50 ml 加え、4時間加熱還流した。6規定塩酸 50 ml を追加しさらに1時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、トルエンにて共沸操作を行った後、得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取し、
- 10 ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 27.5 g を得た。

APCI-MS M/Z : 172 [M+H]⁺.

参考例9：トランス-4-〔（ジメチルアミノ）メチル〕シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



- 15 (1) トランス-4-（アミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸 6.29 g をメタノール 32 ml に懸濁し、氷冷下、塩化チオニル 6 ml を滴下した。反応液を室温に戻し一晩攪拌後、反応液を減圧下濃縮乾固し、トランス-4-（アミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8.69 g を得た。

APCI-MS M/Z : 172 [M+H]⁺.

- 20 (2) 上記(1)で得られたトランス-4-（アミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8.69 g をジクロロメタン 400 ml に懸濁し、トリエチルアミン 11.2 ml を加え、室温にて数分攪拌後、氷冷下、35%ホルムアルデヒド水溶液 15.9 ml およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 25.43 g を加えた。反応液を室温に戻し2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次
- 25 洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、トランス-4-〔（ジメチルアミノ）メチル〕シクロヘキサンカルボン酸メチル 7.42 g を得た。

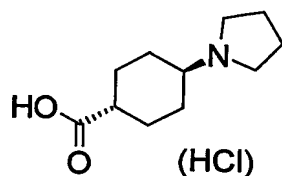
158

APCI-MS $M/Z : 200 [M+H]^+$.

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸メチル7.41gをジオキサン140mlに溶解し、2規定塩酸70mlを加え、3時間加熱環流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をトルエンにて共沸後、乾燥し、表題化合物8.45gを得た。

APCI-MS $M/Z : 186 [M+H]^+$.

参考例10：トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



(1) 参考例2(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩10g、1,4-ジヨードブタン19.2g、炭酸ナトリウム16.4gをテトラヒドロフラン300ml-N,N-ジメチルアセトアミド60mlに懸濁し、70℃で20時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/5)にて精製し、トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル10.9gを得た。

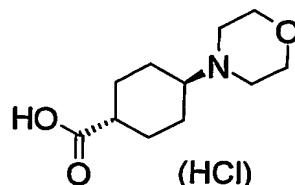
APCI-MS $M/Z : 212 [M+H]^+$.

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル10.9gのジオキサン150ml溶液に、2規定塩酸80mlを加え、メタノールを留去しながら110℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物11.1gを得た。

APCI-MS $M/Z : 198 [M+H]^+$.

参考例11：トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキサンカルボン酸・

塩酸塩

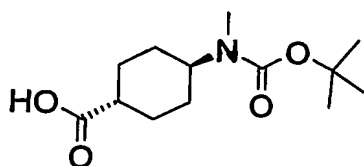


(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 47.5 g、ビス (2-クロロエチル) エーテル 34.5 ml、炭酸ナトリウム 77.9 g、およびヨウ化ナトリウム 88 g をテトラヒドロフラン 1400 ml-N, N-ジメチルアセトアミド 280 ml に懸濁し、18 時間還流した。ビス (2-クロロエチル) エーテル 23 ml、ヨウ化ナトリウム 22 g を反応液に加え、更に 6 時間還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/30 に続き、酢酸エチル/ヘキサン=1/5、更に 1/3) にて精製し、トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル 53.9 g を得た。APCI-MS M/Z: 228 [M+H]⁺。

(2) 上記 (1) で得られたトランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル 53.8 g のジオキサン 750 ml 溶液に、2 規定塩酸 400 ml を加え、メタノールを留去しながら 110℃ で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 54.8 g を得た。

APCI-MS M/Z: 214 [M+H]⁺。

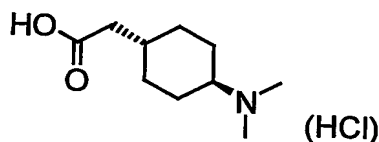
参考例 12: トランス-4-[(t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ]シクロヘキサンカルボン酸



参考例 3 (1) で得られたトランス-4-[(*t*-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 44.78 g をメタノール 300 ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 100 ml を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に氷冷下、氷水、酢酸エチルおよび 10% 塩酸を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、*n*-ヘキサンを注ぎ、結晶を濾取した。*n*-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 39.20 g を得た。

ESI-MS M/Z : 256 $[M-H]^-$ 。

参考例 13: [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] 酢酸・塩酸塩



(1) 水酸化カリウム 12.8 g を水 30 ml に溶解した後、ジエチルエーテル 45 ml を加えた。得られた混合液に氷冷下、*N*-ニトロソ-*N*-メチルウレア 5.07 g を加え、同冷却下、10 分間攪拌後、有機層を分離し、水酸化カリウムで乾燥することにより、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を得た。

アルゴン雰囲気下、参考例 12 で得られたトランス-4-[(*t*-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 3.0 g をジエチルエーテル 40 ml に懸濁し、 -10°C でトリエチルアミン 1.89 ml を加え、続いて、クロロギ酸イソブチル 1.75 ml を滴下した。反応液を -10°C で 30 分間攪拌した後、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を -10°C で滴下し、その後、反応液を室温に戻し 15 時間攪拌した。氷冷下、10% クエン酸水溶液を注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/3 に続き、酢酸エチル/ヘキサン = 1/2) にて精製し、[トランス-4-(2-ジアジア

セチル) シクロヘキシル] カルバミン酸 *t*-ブチル 1.86 g を得た。

APCI-MS $M/Z : 285 [M+NH_4]^+$ 。

(2) アルゴン雰囲気下で遮光した反応容器に上記 (1) で得られた [トランス-4-(2-ジアゾアセチル) シクロヘキシル] カルバミン酸 *t*-ブチル 1.6 g をメタノール 30 ml に溶解し、 -25°C に冷却した。安息香酸銀 153 mg のトリエチルアミン 2.4 ml 溶液を加えた後、反応液を室温に戻し 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、{トランス-[4-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} 酢酸メチル 1.25 g を得た。

APCI-MS $M/Z : 289 [M+NH_4]^+$ 。

(3) 上記 (2) で得られた {トランス-[4-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} 酢酸メチル 1.23 g の 1, 4-ジオキサン 8 ml 溶液に、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 8 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、(トランス-4-アミノシクロヘキシル) 酢酸メチル・塩酸塩 898 mg を得た。

APCI-MS $M/Z : 172 [M+H]^+$ 。

(4) 上記 (3) で得られた (トランス-4-アミノシクロヘキシル) 酢酸メチル・塩酸塩 895 mg のジクロロメタン 30 ml 懸濁液に、氷冷下トリエチルアミン 1.2 ml を加え攪拌した。そこに氷冷下 35% ホルムアルデヒド水溶液 1.71 ml を加え、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2.74 g を加えた。反応液を室温に戻し 6 時間攪拌後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、[トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] 酢酸メチル 771 mg を得た。

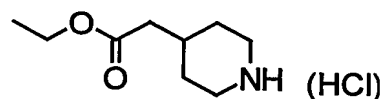
APCI-MS $M/Z : 200 [M+H]^+$ 。

(5) 上記 (4) で得られた [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] 酢酸メチル 760 mg のジオキサン 25 ml 溶液に、1 規定塩酸 15 ml を

加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 795 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 186 $[M+H]^+$ 。

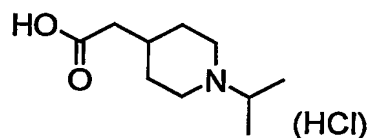
参考例 14 : ピペリジン-4-イル酢酸エチル・塩酸塩



(ピリジン-4-イル) 酢酸エチル 50.00 g を酢酸 500 ml に溶解し、酸化白金 3.44 g を加え、55 psi 水素雰囲気下、室温にて 20 時間振盪した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジオキサン 200 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 400 ml を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 61.80 g を得た。

APCI-MS M/Z : 172 $[M+H]^+$ 。

参考例 15 : (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) 酢酸・塩酸塩



(1) 参考例 14 で得られたピペリジン-4-イル酢酸エチル・塩酸塩 11.12 g をエタノール 150 ml に溶解し、2-ヨードプロパン 6.4 ml および炭酸カリウム 22.2 g を加え、一晚加熱環流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) にて精製し、(1-イソプロピルピペリジン-4-イル) 酢酸エチル 9.87 g を得た。

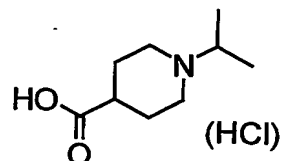
APCI-MS M/Z : 214 $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られた (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) 酢酸エチル 9.77 g に水 33 ml および濃塩酸 66 ml を加え、24 時間加熱環流し

た。反応液を減圧下濃縮後、残渣をトルエンにて共沸操作を行った。得られた残渣を濾取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥し、表題化合物 9.76 g を得た。

APCI-MS $M/Z : 186 [M+H]^+$ 。

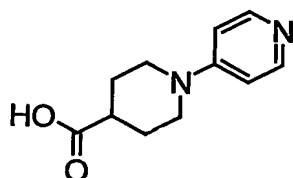
5 参考例 16 : 1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸・塩酸塩



ピペリジン-4-カルボン酸エチルを参考例 15 と同様な方法で処理することにより、表題化合物を得た。

APCI-MS $M/Z : 172 [M+H]^+$ 。

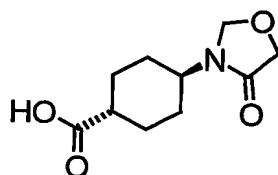
10 参考例 17 : 1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-カルボン酸



4-クロロピリジン・塩酸塩 9.55 g およびトリエチルアミン 26.0 ml をエタノール 10 ml および水 30 ml に溶解し、イソニコチン酸エチル 10.00 g を加えた後、反応液を封管条件下 150℃ にて 96 時間加熱した。放冷後、
15 反応液にエタノールを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに懸濁後、析出物を濾取した。水-N,N-ジメチルホルムアミドから再結晶し、表題化合物 10.34 g を得た。

APCI-MS $M/Z : 207 [M+H]^+$ 。

20 参考例 18 : トランス-4-(4-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 500 mg、トリエチルアミン 540 μ l、グリコール酸 295 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、氷冷下、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 742 mg と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 523 mg を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムからメタノール/クロロホルム=1/20) にて精製し、トランス-4-(グリコロイルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸メチル 602 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 216 [M+H]⁺。

(2) 上記 (1) で得られたトランス-4-(グリコロイルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸メチル 280 mg、パラホルムアルデヒド 280 mg、パラトルエンスルホン酸一水和物 45 mg をトルエン 5 ml に加え、100℃で 4 時間攪拌した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1 から酢酸エチル) にて精製し、トランス-4-(4-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 190 mg を得た。

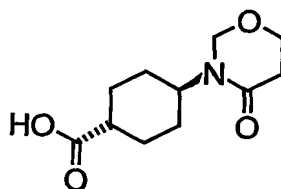
APCI-MS M/Z: 228 [M+H]⁺。

(3) 上記 (2) で得られたトランス-4-(4-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 330 mg のメタノール 5 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 2.9 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、2 規定塩酸で溶液を酸性にし、塩化ナトリウムを加

え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 288 mg を得た。

ESI-MS M/Z : 212 $[M-H]^-$ 。

5 参考例 19 : トランス-4- (4-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸



10 (1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 1.0 g、トリエチルアミン 1.1 ml、30% 3-ヒドロキシプロピオン酸水溶液 1.86 ml の N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml 溶液に、氷冷下、塩酸 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 1.19 g と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 837 mg を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル) にて精製し、トランス-4- [(3-ヒドロキシプロパノイル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 534 mg を得た。

15 API-MS M/Z : 230 $[M+H]^+$ 。

20 (2) 上記 (1) で得られたトランス-4- [(3-ヒドロキシプロパノイル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 530 mg、パラホルムアルデヒド 530 mg、パラトルエンスルホン酸一水和物 85 mg をトルエン 10 ml に加え、100℃で 4 時間攪拌した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを注ぎ、不溶物を濾別した。濾液の有機層を分離し、水層は酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル) にて精製し、トランス-4- (4-オキソ-1, 3-オキ

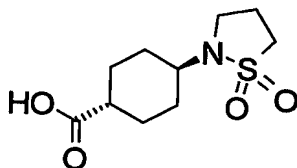
サジナン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 306 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 242 $[M+H]^+$ 。

(3) 上記 (2) で得られたトランス-4-(4-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 300 mg のメタノール 5 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 2.5 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、2 規定塩酸で溶液を酸性にし、塩化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 252 mg を得た。

ESI-MS M/Z : 226 $[M-H]^-$ 。

参考例 20: トランス-4-(1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル) シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 4.08 g をクロロホルム 50 ml に懸濁し、氷冷下トリエチルアミン 8.8 ml を加え、続いて同温にて、3-クロロプロパンスルホニルクロリド 3.35 ml のクロロホルム 20 ml 溶液を 20 分間かけて滴下した。室温にて 2 時間攪拌した後、反応液に 5% 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジイソプロピルアミンに懸濁後、析出物を濾取し、トランス-4-{[(3-クロロプロピル) スルホニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸メチル 6.14 g を得た。

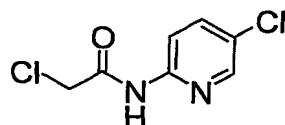
APCI-MS M/Z : 315/317 $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られたトランス-4-{[(3-クロロプロピル) スルホニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸メチル 3.08 g をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、氷冷下カリウム-tert-ブトキシド 1.35 g のテト

ラヒドロフラン20ml溶液を10分間かけて滴下した。室温にて3.5時間攪拌後、氷冷下カリウム-tert-ブトキシド370mgを追加し、室温にて一晚攪拌した。反応液を5%塩酸100mlへ注下し、過剰の食塩で水層を飽和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2に続き、酢酸エチル）にて精製し、トランス-4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル1.42g (APCI-MS M/Z: 279 [M+NH₄]⁺)、および表題化合物0.56gを得た。

ESI-MS M/Z: 246 [M-H]⁻。

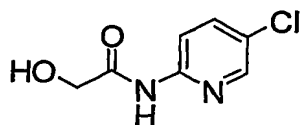
参考例21: 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド



塩化クロロアセチル95.5mlをジクロロメタン500mlに溶解し、氷冷下2-アミノ-5-クロロピリジン128.6gおよびトリエチルアミン169mlのジクロロメタン1000ml懸濁液を滴下した後、反応液を室温に戻し0.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、氷水を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、活性炭で処理した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物153.4gを得た。

APCI-MS M/Z: 205/207 [M+H]⁺。

参考例22: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド



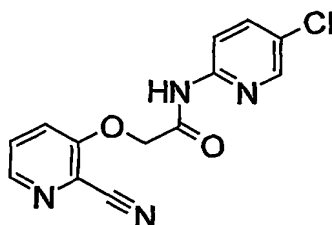
(1) 参考例21で得られた2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル

ル) アセトアミド 30.68 g を N, N-ジメチルホルムアミド 500 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 24.55 g を加え、60℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、活性炭処理し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を n-ヘキサンに懸濁後、結晶を濾取した。n-ヘキサンにて洗浄後、乾燥し、酢酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソエチル 30.58 g を得た。
 APCI-MS M/Z : 229/231 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られた酢酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソエチル 30.36 g をメタノール 1200 ml に懸濁し、氷冷下、炭酸カリウム 22.0 g を加えた。反応液を室温に戻し 0.5 時間攪拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル 1500 ml および氷水 1000 ml を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、析出する結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥し、表題化合物 22.85 g を得た。

APCI-MS M/Z : 187/189 [M+H]⁺。

参考例 23 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド

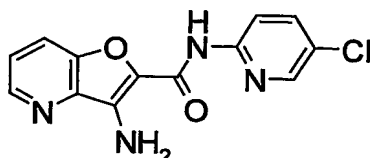


又例 (Synthesis 1983, 316) 記載の方法で得られた 2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン 35.0 g をアセトン 800 ml に溶解し、参考例 21 で得られた 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 62.6 g、炭酸カリウム 60.0 g およびヨウ化ナトリウム 45.8 g を加え、2 時間加熱攪拌した。放冷後、水および酢酸エチルを注ぎ、不溶物を濾去した後、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで抽出後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、

硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物 80.3 g を得た。

APCI-MS M/Z : 289 / 291 [M+H]⁺。

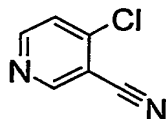
参考例 24 : 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 23 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル) -2- [(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド 80.0 g を N, N-ジメチルアセトアミド 700 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 35.2 g を加え、100℃で10時間撹拌した。放冷後、反応液を約 1/3 まで減圧下濃縮した後、氷水を注ぎ、析出物を濾取した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁した後、濾取した。クロロホルムおよびジエチルエーテルにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物 48.5 g を得た。

APCI-MS M/Z : 289 / 291 [M+H]⁺。

参考例 25 : 4-クロロニコチノニトリル



(1) ジイソプロピルアミン 20.0 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に、氷冷下、1.6M n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液を滴下した後、同冷却下30分間撹拌した。続いて、反応液をドライアイス-アセトンにて冷却し、4-クロロピリジン 20.4 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下した後、同冷却下20分間撹拌した。得られた反応液を粉砕ドライアイス中に一度に注いだ後、室温に戻した。反応液を氷冷し、水酸化ナトリウムを加え塩基性とした後、減圧下濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ジクロロメタンにて洗浄後、水層を氷冷し、濃塩酸にて酸性とした。析出物を濾取後、乾燥し、4-クロロニコチン酸・塩酸塩 21.4 g を得た。

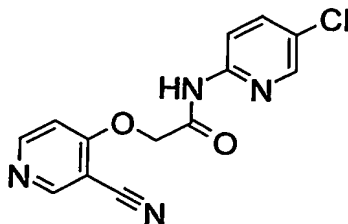
(2) 上記(1)で得られた4-クロロニコチン酸・塩酸塩500mgを塩化チオニル6mlに溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド1滴を加えた後、反応液を12時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮乾固した。得られた残渣をジクロロメタン10mlに懸濁し、氷冷下、塩化アンモニウム152mgおよびトリエチルアミン1.8mlを加え、同冷却下、2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=20/1から10/1)にて精製し、4-クロロニコチナミド211mgを得た。

APCI-MS M/Z: 157/159 [M+H]⁺。

(3) 上記(2)で得られた4-クロロニコチナミド210mgを塩化ホスホリル7mlに懸濁後、100℃にて2時間加熱した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを注ぎ、室温に戻し1時間攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、表題化合物115mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 8.86 (1H, d, J=0.4Hz), 8.71 (1H, d, J=5.4Hz), 7.51 (1H, dd, J=5.4, 0.4Hz)。

参考例26: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(3-シアノピリジン-4-イル)オキシ]アセトアミド



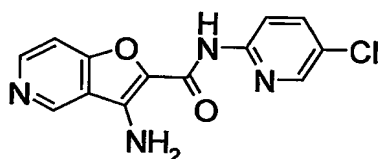
参考例22で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキ

171

シアセトアミド 142 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム 61 mg を加えた。反応液を室温に戻し、15 分間攪拌した後、再度氷冷し、参考例 25 で得られた 4-クロロニコチンニトリル 105 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液を加えた。反応液を室温にて 1 時間攪拌後、氷冷下、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を n-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取後、乾燥し、表題化合物 200 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 289 / 291 [M+H]⁺。

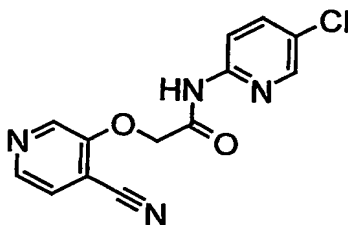
参考例 27 : 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 26 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル) -2-[(3-シアノピリジン-4-イル) オキシ] アセトアミド 195 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 5 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 86 mg を加え、100℃にて 3 時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に氷水を注ぎ、析出物を濾取した。水洗後、ジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物 171 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 289 / 291 [M+H]⁺。

参考例 28 : N-(5-クロロピリジン-2-イル) -2-[(4-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド



(1) 3-アミノイソニコチン酸エチル 5.55 g を水 70 ml に懸濁し、濃硫

酸 4. 0 ml を加えた。反応液を氷冷後、亜硝酸ナトリウム 2. 79 g の水 30 ml 溶液を滴下した。反応液を同冷却下 20 分間、続いて、90℃にて 80 分間攪拌した。反応液を水 100 ml で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH 8~9 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、
5 溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=5／1）にて精製し、3-ヒドロキシイソニコチン酸エチル 2. 64 g を得た。

APCI-MS M/Z : 168 [M+H]⁺。

(2) 上記 (1) で得られた 3-ヒドロキシイソニコチン酸エチル 1. 60 g を
10 エタノール 30 ml に溶解し、氷冷下、アンモニアガスを吹き込んだ。反応液にテトラヒドロフラン 50 ml を加え、さらにアンモニアガスを吹き込んだ。反応液を室温に戻し、3 時間攪拌後、アンモニアガスの吹込みを止め、室温にてさらに 2. 5 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、3-ヒドロキシイソニコチナミド 1. 35 g を得た。

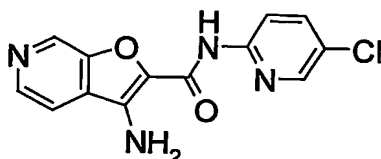
15 ESI-MS M/Z : 137 [M-H]⁻。

(3) トリフルオロ酢酸無水物 3. 10 g のジクロロメタン 30 ml 溶液に、氷冷下、ピリジン 1. 20 ml を滴下後、上記 (2) で得られた 3-ヒドロキシイソニコチナミド 683 mg のジクロロメタン 10 ml 懸濁液を少しずつ加えた。反応液を室温に戻し、13 時間攪拌した後、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ。水層を分取後、減圧下濃縮乾固し、粗体として 3-ヒドロキシ
20 ソニコチノニトリルを得た。続いて、得られた粗体をアセトン 50 ml に懸濁し、参考例 21 で得られた 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 1. 08 g、炭酸セシウム 3. 03 g およびヨウ化ナトリウム 0. 78 g を加え、19 時間加熱環流した。放冷後、水、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルを注ぎ、不溶物を濾去した後、有機層を分取した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1 に続き 1／2）にて精製し、
25 表題化合物 87 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 289 / 291 [M+H]⁺。

173

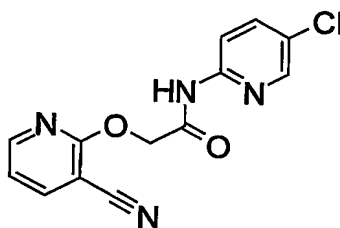
参考例 29 : 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 28 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル) -2- [(4-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド 82 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 5 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 39 mg を加え、100℃にて3時間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈し、析出物を濾取した。水洗後、乾燥し、表題化合物 47 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 289 / 291 [M+H]⁺。

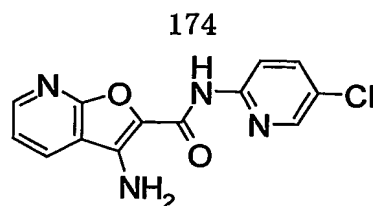
参考例 30 : N-(5-クロロピリジン-2-イル) -2- [(3-シアノピリジン-2-イル) オキシ] アセトアミド



参考例 22 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシシアセトアミド 187 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、60%油性水素化ナトリウム 80 mg を加えた。反応液を 15 分間攪拌した後、2-クロロニコチノニトリル 139 mg を加えた。反応液を室温にて1時間攪拌後、氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を順次注ぎ、析出物を濾取した。水およびジイソプロピルエーテルにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物 212 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 289 / 291 [M+H]⁺。

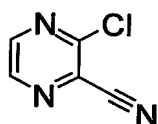
参考例 31 : 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 30 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(3-シアノピリジン-2-イル) オキシ] アセトアミド 209 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 3 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 92 mg を加え、100℃にて一晩攪拌した。さらに炭酸ナトリウム 90 mg を加えた後、100℃にてさらに一晩攪拌した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、析出物を濾取した後、クロロホルム-メタノールに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を n-ヘキサン-酢酸エチルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物 111 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 289 / 291 [M+H]⁺。

参考例 32 : 3-クロロピラジン-2-カルボニトリル

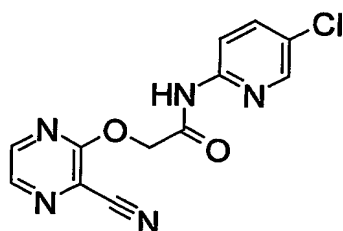


ピラジン-2-カルボニトリル 26.36 g をトルエン 187 ml - N, N-ジメチルホルムアミド 19 ml に溶解し、氷冷下、塩化スルフルル 135 g を滴下した。終了後、反応液を徐々に室温まで戻し、一晩攪拌した。トルエン層を分離し、残存する赤色油状物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ氷冷し、氷水を注いだ後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。有機層を分取し、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製し、表題化合物 16.58 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.66 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.4 Hz)。

参考例 33 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(3-シアノピラジン-2-イル) オキシ] アセトアミド

175



参考例 22 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキ
シアセトアミド 1.34 g を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、
60% 油性水素化ナトリウム 574 mg を加えた。反応液を室温にて 15 分間攪
拌した後、再度氷冷し、参考例 32 で得られた 3-クロロピラジン-2-カルボ
ニトリル 1.0 g の N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液を加えた。反応液
を室温にて 1 時間攪拌後、氷冷下、水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を
水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。
得られた残渣を n-ヘキサーン-ジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取
後、乾燥し、表題化合物 1.92 g を得た。

APCI-MS M/Z : 290 / 292 [M+H]⁺。

参考例 34 : 7-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[2, 3-
b]ピラジン-6-カルボキサミド

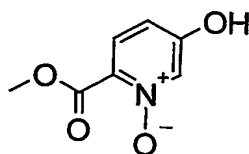


参考例 33 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(3-
シアノピラジン-2-イル)オキシ]アセトアミド 1.90 g を N, N-ジメチ
ルアセトアミド 20 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 834 mg を加え、100℃
にて 3 日間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を注いだ。析出
物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 0.38 g を得た。

APCI-MS M/Z : 290 / 292 [M+H]⁺。

参考例 35 : 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル 1-オキシド

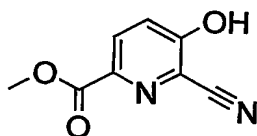
176



5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル 5.30 g のジクロロメタン 75 ml 懸濁液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (>65%) 11.0 g を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルに懸濁し、
 5 濾取することにより、表題化合物 4.62 g を得た。また、母液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムからメタノール／クロロホルム=1／5）にて精製した。得られた固体を酢酸エチル-ジエチルエーテルに懸濁後、濾取することにより、表題化合物 0.68 g を得た。

10 APCI-MS M/Z : 170 [M+H]⁺。

参考例 36 : 6-シアノ-5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル



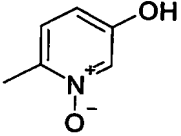
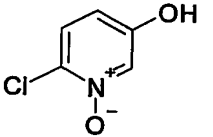
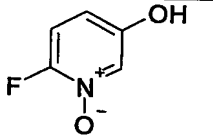
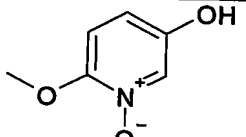
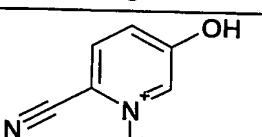
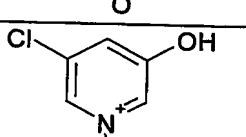
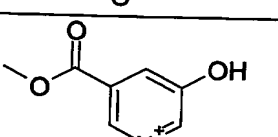
参考例 35 で得られた 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル 1-
 オキシド 5.18 g、シアン化ナトリウム 4.50 g、トリエチルアミン 29.
 15 9 ml を N,N-ジメチルホルムアミド 55 ml に加え、クロロトリメチルシラン 19.4 ml を 20 分間かけて加えた後、80℃で28時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にメタノール 150 ml を加え、室温で30分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を
 20 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムからメタノール／クロロホルム=1／5）にて精製し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁後、濾取することにより、表題化合物 4.66 g を得た。

ESI-MS M/Z : 177 [M-H]⁻。

参考例 37 ~ 43

対応する原料化合物を参考例 35 と同様の方法で処理することにより、以下の
 25 化合物を得た。

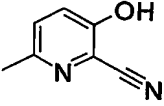
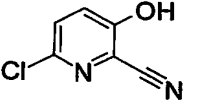
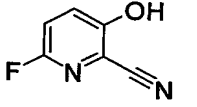
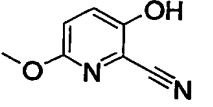
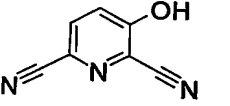
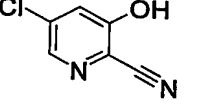
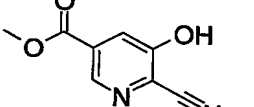
表 7 4

参考例 番号	構造式	恒数等
3 7		ESI-MS M/Z: 124[M-H] ⁻
3 8		ESI-MS M/Z: 144/146[M-H] ⁻
3 9		APCI-MS M/Z: 130[M+H] ⁺
4 0		APCI-MS M/Z: 142[M+H] ⁺
4 1		ESI-MS M/Z: 135[M-H] ⁻
4 2		ESI-MS M/Z: 144/146[M-H] ⁻
4 3		ESI-MS M/Z: 168[M-H] ⁻

参考例 4 4 ~ 5 0

対応する原料化合物を参考例 3 6 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

表 7 5

参考例 番号	構造式	恒数等
4 4		ESI-MS M/Z: 133[M-H] ⁻
4 5		ESI-MS M/Z: 153/155[M-H] ⁻
4 6		ESI-MS M/Z: 137[M-H] ⁻
4 7		APCI-MS M/Z: 151[M+H] ⁺
4 8		ESI-MS M/Z: 144[M-H] ⁻
4 9		ESI-MS M/Z: 153/155[M-H] ⁻
5 0		APCI-MS M/Z: 179[M+H] ⁺

参考例 5 1 ~ 5 8

対応する原料化合物を参考例 2 3 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

表 7 6

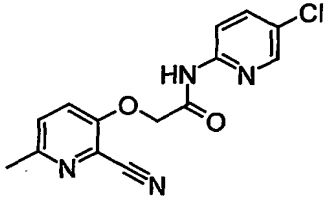
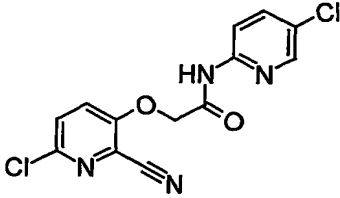
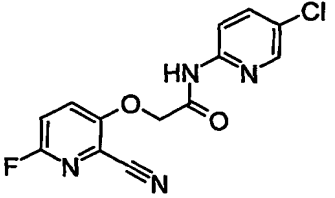
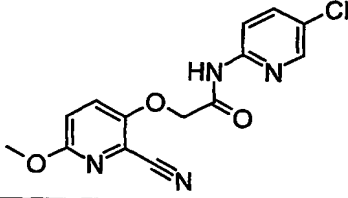
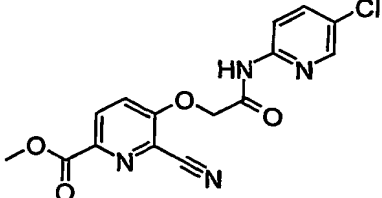
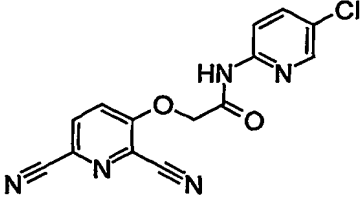
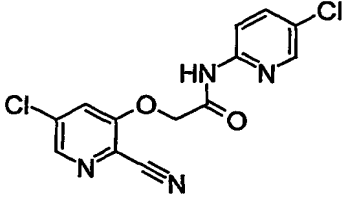
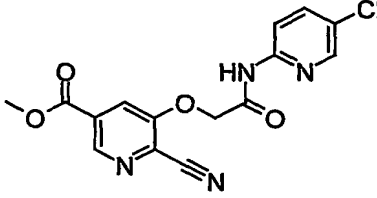
参考例 番号	構造式	恒数等
5 1		APCI-MS M/Z: 303/305[M+H] ⁺
5 2		APCI-MS M/Z: 323/325[M+H] ⁺
5 3		APCI-MS M/Z: 307/309[M+H] ⁺
5 4		APCI-MS M/Z: 319/321[M+H] ⁺
5 5		APCI-MS M/Z: 347/349[M+H] ⁺

表 7 7

参考例 番号	構造式	恒数等
5 6		APCI-MS M/Z: 314/316[M+H] ⁺
5 7		APCI-MS M/Z: 323/325[M+H] ⁺
5 8		APCI-MS M/Z: 347/349[M+H] ⁺

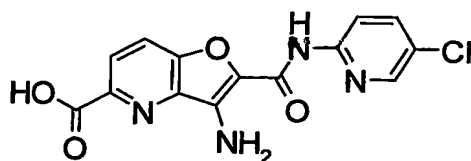
参考例 5 9 ~ 6 6

対応する原料化合物を参考例 2 4 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

表 7 8

参考例 番号	構造式	恒数等
5 9		APCI-MS M/Z: 303/305[M+H] ⁺
6 0		APCI-MS M/Z: 323/325[M+H] ⁺
6 1		APCI-MS M/Z: 307[M+H] ⁺
6 2		APCI-MS M/Z: 319/321[M+H] ⁺
6 3		APCI-MS M/Z: 347/349[M+H] ⁺
6 4		APCI-MS M/Z: 314/316[M+H] ⁺
6 5		APCI-MS M/Z: 323/325[M+H] ⁺
6 6		APCI-MS M/Z: 347/349[M+H] ⁺

参考例 6 7 : 3-アミノ-2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸



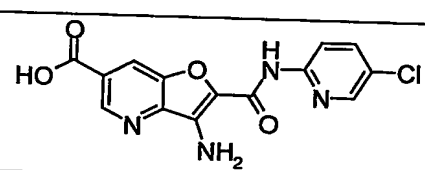
参考例 6 3 で得られた 3-アミノ-2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル 800mg をテトラヒドロフラン-メタノール (3:1) 40ml に懸濁し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 11.5ml を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸 11.5ml にて中和後、水で希釈した。析出した固体を濾取後、乾燥し、表題化合物 6 15mg を得た。

ESI-MS M/Z : 331/333 [M-H]⁻。

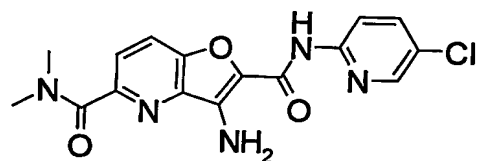
参考例 6 8

対応する原料化合物を参考例 6 7 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

表 7 9

参考例 番号	構造式	恒数等
6 8		ESI-MS M/Z: 331/333[M-H] ⁻

参考例 6 9 : 3-アミノ-N²- (5-クロロピリジン-2-イル) -N⁵, N⁵-ジメチルフロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド



実施例 6 7 で得られた 3-アミノ-2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸 605mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10ml に懸濁し、塩酸ジメチルアミン 297mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 492mg、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 698mg、およびトリエチルアミン 634μl を順次加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を注いだ。析出した固体を濾取し、水およびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 6 2

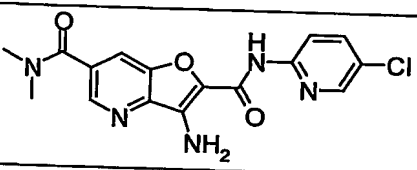
1 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 360 / 362 [M+H]⁺。

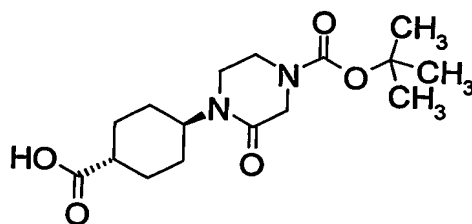
参考例 70

対応する原料化合物を参考例 69 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

表 80

参考例 番号	構造式	恒数等
70		APCI-MS M/Z: 360/362[M+H] ⁺

参考例 71 : トランス-4- [4- (t-ブトキシカルボニル) -2-オキソピペラジーン-1-イル] シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 1.22 g をジクロロメタン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン 1.76 ml を加え数分間攪拌した。氷冷下、(2-オキソエチル)カルバミン酸 t-ブチル 1.00 g のジクロロメタン 5 ml 溶液およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.46 g を順次加え、反応液を室温に戻し、15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣 2.33 g のうち 1.71 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、トランス-4- ({2- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } アミノ) シクロヘキサンカルボン酸メチル 793 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 301 [M+H]⁺.

(2) 参考例 71 (1) で得られたトランス-4- ({2- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} アミノ) シクロヘキサンカルボン酸メチル 785 mg をクロロホルム 8 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 1.82 ml およ
5 び塩化クロロアセチル 249 μ l を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を再度
氷冷後、塩化クロロアセチル 62 μ l を追加し、さらに室温にて 1 時間攪拌した。
反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機
層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下
留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n
10 -ヘキサン/酢酸エチル=2/1 に続き、1/1) にて精製し、トランス-4-
[{2- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} (クロロアセチル) ア
ミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 568 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 377/379 [M+H]⁺.

(3) 参考例 71 (2) で得られたトランス-4- [{2- [(t-ブトキシカル
15 ルボニル) アミノ] エチル} (クロロアセチル) アミノ] シクロヘキサンカルボ
ン酸メチル 560 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 5 ml に溶解し、氷冷下、
60% 油性水素化ナトリウム 119 mg を加え、反応液を同冷却下 0.5 時間攪
拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を順次注いだ後、
酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナ
20 リウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、
4- [トランス-4- (メトキシカルボニル) シクロヘキシル] -3-オキシピ
ペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチル 302 mg を得た。

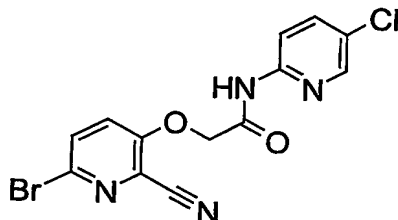
APCI-MS M/Z : 341 [M+H]⁺.

(4) 参考例 71 (3) で得られた 4- [トランス-4- (メトキシカルボニ
25 ル) シクロヘキシル] -3-オキシピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチル 38
5 mg をメタノール 8 ml に溶解し、氷冷下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3.
4 ml を加えた。反応液を室温にて 20 時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣に水
およびクロロホルムを注ぎ、水層が酸性になるまで 2 規定塩酸を加えた。有機層

を分取し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 375 mg を得た。

ESI-MS M/Z : 325 $[M-H]^-$ 。

参考例 72 : 2-[(6-ブロモ-2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] -
N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド



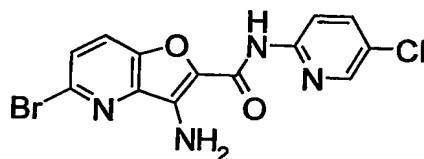
(1) 2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン 3.00 g をアセトニトリル-水
(5 : 1) 90 ml に溶解し、氷冷下、N-ブロモコハク酸イミド 5.34 g を
少しずつ加えた後、同冷却下、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、
水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留
去し、粗体として 6-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン-2-カルボニトリル 6.
26 g を得た。

ESI-MS M/Z : 197 / 199 $[M-H]^-$ 。

(2) 参考例 72 (1) で得られた 6-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン-2-
カルボニトリル 6.20 g を参考例 23 と同様の方法で処理することにより、表
題化合物 4.36 g を得た。

APCI-MS M/Z : 367 / 369 $[M+H]^+$ 。

参考例 73 : 3-アミノ-5-ブロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)
フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

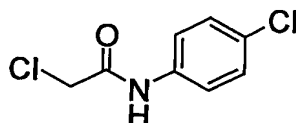


参考例 72 で得られた 2-[(6-ブロモ-2-シアノピリジン-3-イル)
オキシ] -N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 4.00 g を参
考例 24 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 2.96 g を得た。

186

APCI-MS M/Z : 367/369 [M+H]⁺.

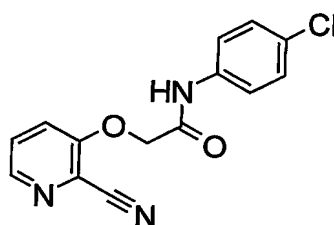
参考例 74 : 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル) アセトアミド



5 5-クロロアニリン 7.03 g を参考例 21 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 10.18 g を得た。

APCI-MS M/Z : 204/206 [M+H]⁺.

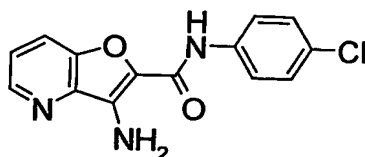
参考例 75 : N-(4-クロロフェニル) 2-[(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド



10 2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン 2.00 g および参考例 74 で得られた 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル) アセトアミド 3.75 g を参考例 23 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 4.58 g を得た。

APCI-MS M/Z : 288/290 [M+H]⁺.

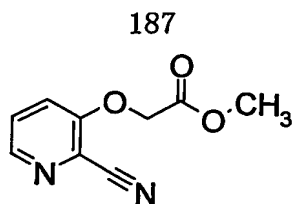
15 参考例 76 : 3-アミノ-N-(4-クロロフェニル) フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 75 で得られた N-(4-クロロフェニル) 2-[(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド 4.50 g を参考例 24 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 2.98 g を得た。

APCI-MS M/Z : 288/290 [M+H]⁺.

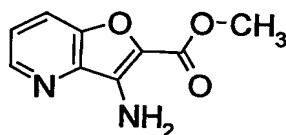
20 参考例 77 : [(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] 酢酸メチル



2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン 5.00 g をアセトン 50 ml に溶解し、
 ブロモ酢酸メチル 7.0 g および炭酸カリウム 6.3 g を加え、1.5 時間加熱
 5 環流した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和
 食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残
 渣をジエチルエーテル-n-ヘキサンに懸濁後、固体を濾取し、表題化合物 7.
 91 g を得た。

APCI-MS M/Z : 193 $[M+H]^+$.

参考例 78: 3-アミノフロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル

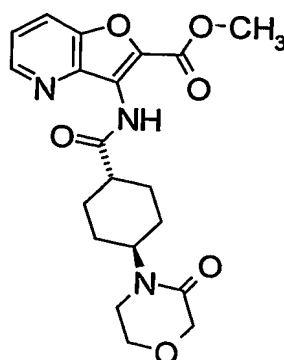


参考例 77 で得られた [(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] 酢酸メチ
 ル 4.00 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、氷冷下、60% 油性水
 素化ナトリウム 1.53 g を少しずつ加えた後、反応液を室温に戻し、1 時間攪
 15 拌した。氷冷下、反応液を塩化アンモニウム-クエン酸水溶液中に注いだ後、酢
 酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、
 溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を n-ヘキサンに懸濁後、固体を濾取し、
 表題化合物 2.96 g を得た。

APCI-MS M/Z : 193 $[M+H]^+$.

参考例 79: 3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シ
 クロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボ
 ン酸メチル

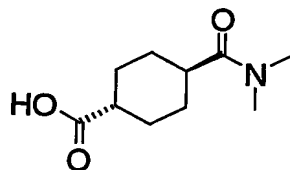
188



参考例 4 で得られたトランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキサンカルボン酸 3.55 g を塩化チオニル 20 ml に溶解し、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をトルエンで共沸後、クロロホルム 25 ml に溶解した。氷冷下、参考例 78 で得られた 3-アミノプロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボン酸メチル 2.00 g を加え、続いてピリジン 1.68 ml を加えた後、反応液を室温に戻し 5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=5/1) にて精製した。得られた固体をジエチルエーテル-n-ヘキサンに懸濁後、濾取し、表題化合物 3.54 g を得た。

APCI-MS M/Z: 402 [M+H]⁺。

参考例 80: トランス-4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキサンカルボン酸



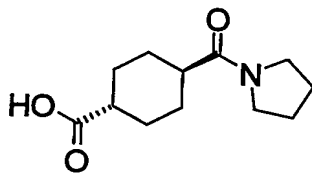
(1) 参考例 1 (2) で得られたトランス-4- (メトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボン酸 20.0 g をクロロホルム 200 ml に溶解し、氷冷下、塩酸ジメチルアミン 10.5 g、塩酸 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 24.7 g、およびトリエチルアミン 26.0 g を加え、

室温にて17時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム／メタノール＝20／1）にて精製し、トランス-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル20.1gを得た。

APCI-MS M/Z : 214 $[M+H]^+$ 。

(2) 参考例80(1)で得られたトランス-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル20.0gをメタノール100mlに溶解し、水酸化ナトリウム7.50gを水40mlに溶解した溶液を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を氷水で希釈後、ジエチルエーテルで洗淨した。得られた水層を10%塩酸で酸性とした後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し得られた残渣をn-ヘキサンに懸濁後濾取し、表題化合物15.7gを得た。ESI-MS M/Z : 198 $[M-H]^-$ 。

参考例81：トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例1(2)で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸20.0gをクロロホルム200mlに溶解し、氷冷下、ピロリジン9.2g、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド24.7g、およびトリエチルアミン13.6gを加え、室温にて17時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム／メタ

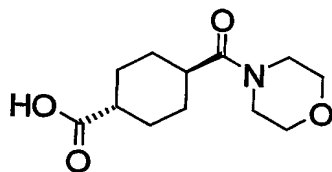
ノール=20/1)にて精製し、トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル11.8gを得た。

APCI-MS M/Z: 240 [M+H]⁺。

(2) 参考例81(1)で得られたトランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル11.7gをメタノール50mlに溶解し、水酸化ナトリウム3.95gを水20mlに溶解した溶液を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を氷水で希釈後、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水層を10%塩酸で酸性とした後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をn-ヘキサンに懸濁後濾取し、表題化合物10.1gを得た。

ESI-MS M/Z: 224 [M-H]⁻。

参考例82: トランス-4-(モルホリン-4-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸



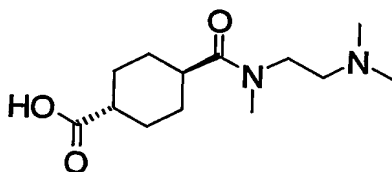
(1) 参考例1(2)で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸800mgをクロロホルム30mlに溶解し、氷冷下、モルホリン560mg、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド1.24g、およびトリエチルアミン650mgを加え、室温にて19時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、トランス-4-(モルホリン-4-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル897mgを得た。

APCI-MS M/Z: 256 [M+H]⁺。

(2) 参考例 8 2 (1) で得られたトランス-4- (モルホリン-4-イルカルボニル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 8 6 0 m g をメタノール 4 0 m l に溶解し、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 . 6 8 m l を加え、室温にて 1 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を氷水で希釈後、1 0 % 塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、表題化合物 6 3 8 m g を得た。

E S I - M S M / Z : 2 4 0 [M-H]⁻。

参考例 8 3 : トランス-4- { [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] カルボニル} シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 1 (2) で得られたトランス-4- (メトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボン酸 8 . 8 4 g をクロロホルム 1 0 0 m l に溶解し、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 7 . 1 4 g、塩酸 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 1 0 . 0 0 g、および N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン 5 . 3 3 g を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール/2 8 % アンモニア水 = 2 0 0 / 1 0 / 1) にて精製し、トランス-4- { [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] カルボニル} シクロヘキサンカルボン酸メチル 1 1 . 9 8 g を得た。

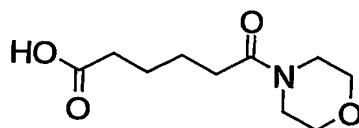
A P C I - M S M / Z : 2 7 1 [M+H]⁺。

(2) 参考例 8 3 (1) で得られたトランス-4- { [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] カルボニル} シクロヘキサンカルボン酸メチル 6 . 3 2 g をメタノール 2 0 m l に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 2 5 m l を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 2 5 m l を加えた後、

反応液を減圧下濃縮した。残渣を凍結乾燥し、等モルの食塩を含む粗体として、表題化合物 6. 71 g を得た。

APCI-MS M/Z : 257 $[M+H]^+$ 。

参考例 84: 6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキサン酸



5

(1) アジピン酸モノメチル 3. 20 g をクロロホルム 70 ml に溶解し、氷冷下、モルホリン 2. 61 g、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 5. 75 g、およびトリエチルアミン 3. 04 g を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキサン酸メチル 4. 63 g を得た。

10

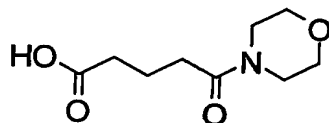
APCI-MS M/Z : 230 $[M+H]^+$ 。

(2) 参考例 84 (1) で得られた 6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキサン酸メチル 4. 60 g をメタノール 20 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 1. 61 g を水 8 ml に溶解した溶液を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を 2 規定塩酸で中和した。残渣を減圧下濃縮後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、表題化合物 4. 11 g を得た。

15

ESI-MS M/Z : 214 $[M-H]^-$ 。

参考例 85: 5-モルホリン-4-イル-5-オキソペンタン酸



グルタル酸無水物 1. 14 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、モルホリン 0. 87 g を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルムで希釈し、10% 塩酸で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで

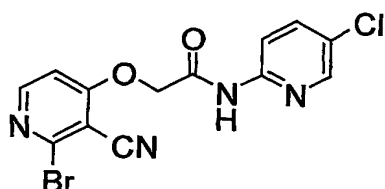
20

25

乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 1.05 g を得た。

ESI-MS M/Z : 200 $[M-H]^-$ 。

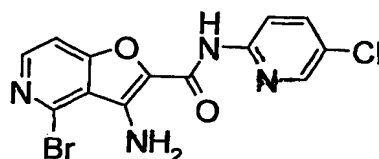
参考例 86 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(2-ブロモ-3-シアノピリジン-4-イル)オキシ]アセトアミド



(1) 2-ブロモ-3-シアノ-4-(1H)-ピリドン (参考文献 : M. Mittelback et al., Arch. Pharm., 1985, 318, 481-486.) 837 mg をアセトン 30 ml に懸濁し、炭酸カリウム 853 mg、参考例 21 で得た 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 1.22 g、およびヨウ化ナトリウム 900 mg を加え、2 時間 20 分間加熱還流した。炭酸カリウム 150 mg、参考例 21 で得た 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 221 mg、およびヨウ化ナトリウム 162 mg を追加し、さらに 45 分間加熱還流した。室温まで放冷した反応液を水へ注下し、析出固体を濾取した。得られた固体をテトラヒドロフランに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : クロロホルム/メタノール = 50/1 に続き、30/1、さらに 9/1) にて精製し、クロロホルム-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、表題化合物 669 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 367/369 $[M+H]^+$ 。

参考例 87 : 3-アミノ-4-ブロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 86 で得た N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(2-ブロモ-3-シアノピリジン-4-イル)オキシ]アセトアミド 429 mg を参考例

24と同様の方法で処理することにより、表題化合物260mgを得た。

APCI-MS M/Z: 367/369 [M+H]⁺。

参考例88: 3-アミノ-4-メトキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド



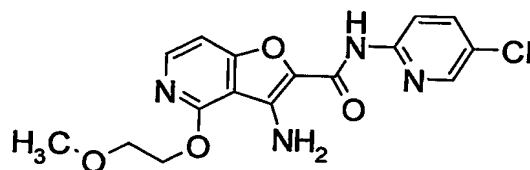
5

参考例87で得た3-アミノ-4-ブロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド125mgをN, N-ジメチルホルムアミド2mlに懸濁し、氷冷下メタノール200μlおよび60%油性水素化ナトリウム69mgを加えた。室温にて3.5時間攪拌後、反応液にクエン酸水溶液を加えて、析出固体を濾取し、表題化合物82mgを得た。

10

APCI-MS M/Z: 319/321 [M+H]⁺。

参考例89: 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-(2-メトキシエトキシ) フロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド



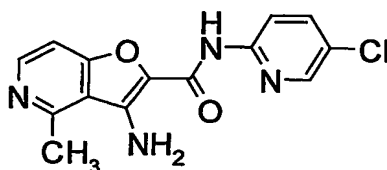
15

参考例87で得られた3-アミノ-4-ブロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド508mgをN, N-ジメチルホルムアミド10mlに懸濁し、氷冷下2-メトキシエタノール2mlおよび60%油性水素化ナトリウム280mgを加えた。室温にて20時間攪拌後、反応液をクエン酸水溶液へ注下した。析出固体を濾取し、水、エタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物377mgを得た。

20

APCI-MS M/Z: 363/365 [M+H]⁺。

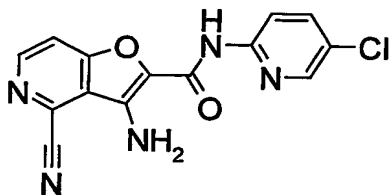
参考例90: 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 87 で得られた 3-アミノ-4-ブロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 1.09 g を 10% 含水 1, 4-ジオキサン 30 ml に懸濁し、室温にてトリメチルボロキシ 0.57 ml、および炭酸カリウム 1.67 g を加えた。反応液を脱気、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) 416 mg を加え、再度脱気、アルゴン置換してから 110℃ にて 21 時間攪拌した。反応液に水を加え、少量のメタノールを含むクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 に続き、1/1)で精製し、表題化合物 775 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 303/305 [M+H]⁺。

参考例 91: 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノフロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド

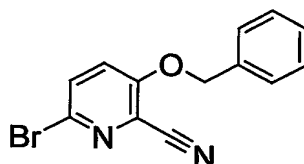


参考例 87 で得られた 3-アミノ-4-ブロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 103 mg およびシアン化亜鉛 24 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml 懸濁液を、脱気、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) 23 mg を加え、再度脱気、アルゴン置換してから 80℃ にて 4 日間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え、不溶物を炉別した後、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 70/30 に続き、4

0/60) で精製し、表題化合物 21 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 314/316 [M+H]⁺。

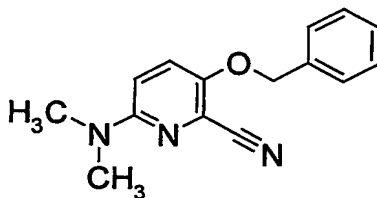
参考例 92 : 3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジン-2-カルボニトリル



参考例 72 (1) で得られた 6-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン-2-カルボニトリル 53. 8 g をアセトン 550 ml に溶解し、臭化ベンジル 35. 6 ml および炭酸カリウム 43. 1 g を加え、4 時間加熱還流した。放冷後、反応液に水 600 ml を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで 1 回抽出し、先の有機層と合わせて飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 に続き、3/1) にて精製した。得られた残渣をジエチルエーテル-n-ヘキサンに懸濁後、固体を濾取し、表題化合物 24. 1 g を得た。

APCI-MS M/Z : 289/291 [M+H]⁺。

参考例 93 : 3-(ベンジルオキシ)-6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-カルボニトリル

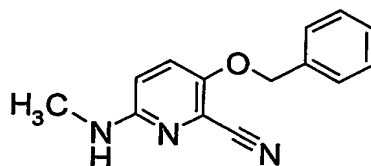


参考例 92 で得られた 3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジン-2-カルボニトリル 2. 50 g をトルエン 25 ml に加え、2 モル/1 ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 8. 65 ml、リン酸三カリウム 2. 75 g、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) 158 mg、および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル 243 mg を加えた。反応液を封管中、

80℃にて24時間加熱後、2モル/1 ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液8.65ml、リン酸三カリウム1.38g、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)79mg、および2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル122mgを追加し、封管中80℃にてさらに24時間加熱した。放冷後、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/クロロホルム=1/2)にて精製し、表題化合物1.29gを得た。

APCI-MS M/Z: 254 [M+H]⁺。

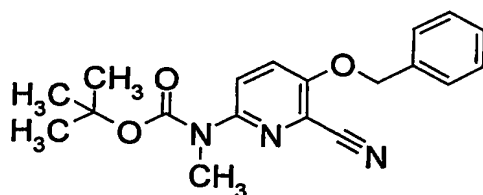
参考例94: 3-(ベンジルオキシ)-6-(メチルアミノ)ピリジン-2-カルボニトリル



参考例92で得られた3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジン-2-カルボニトリル2.00gと2モル/1 メチルアミン-テトラヒドロフラン溶液26.0mlを参考例93と同様の方法で処理することにより、表題化合物0.34gを得た。

APCI-MS M/Z: 240 [M+H]⁺。

参考例95: [5-(ベンジルオキシ)-6-シアノピリジン-2-イル]メチルカルバミン酸t-ブチル

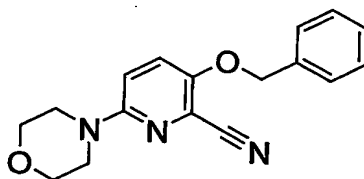


参考例94で得られた3-(ベンジルオキシ)-6-(メチルアミノ)ピリジン-2-カルボニトリル335mgをクロロホルム7mlに溶解し、氷冷下、二炭酸ジ-t-ブチル321mgおよび4-ジメチルアミノピリジン34mgを加

え、室温にて2時間、続いて50℃にて2時間攪拌した。二炭酸ジ-*t*-ブチル
321mgおよび4-ジメチルアミノピリジン17mgを追加し、5時間加熱還
流後、さらに、二炭酸ジ-*t*-ブチル642mgおよび4-ジメチルアミノピリ
ジン137mgを追加し、60℃にて15時間攪拌した。再度、二炭酸ジ-*t*-
5 ブチル920mgおよび4-ジメチルアミノピリジン171mgを追加し、10
時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機
層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン/酢酸エチ
ル=5/1に続き、2/1）にて精製し、表題化合物156mgを得た。

APCI-MS M/Z : 340 $[M+H]^+$ 。

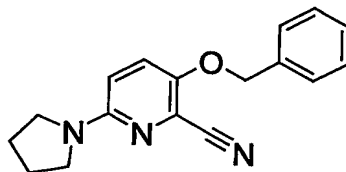
参考例96：3-(ベンジルオキシ)-6-モルホリン-4-イルピリジン-2-
10 -カルボニトリル



参考例92で得られた3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジン-2-カル
15 ボニトリル1.00gをトルエン10mlに加え、モルホリン362μl、リン
酸三カリウム1.03g、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム
（0）63mg、および2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル97m
gを加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80℃にて24時間攪拌後、モルホリ
ン362μl、リン酸三カリウム1.03g、トリス（ジベンジリデンアセト
20 ン）ニパラジウム（0）63mg、および2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)
ビフェニル97mgを追加し、80℃にてさらに24時間攪拌した。放冷後、反
応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナ
トリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1）にて精製し、表題化
25 合物0.62gを得た。

APCI-MS M/Z : 296 $[M+H]^+$ 。

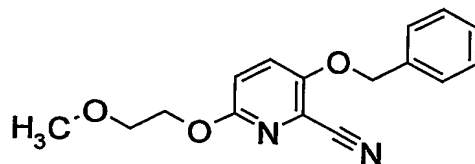
参考例 97 : 3-(ベンジルオキシ)-6-ピロリジン-1-イルピリジン-2-カルボニトリル



参考例 92 で得られた 3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジン-2-カルボニトリル 2.00 g とピロリジン 3.46 ml を参考例 96 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 1.30 g を得た。

APCI-MS M/Z : 280 [M+H]⁺。

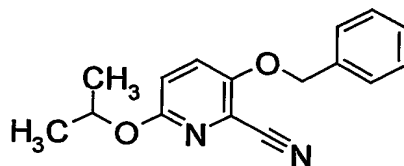
参考例 98 : 3-(ベンジルオキシ)-6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-カルボニトリル



参考例 92 で得られた 3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジン-2-カルボニトリル 100 mg をトルエン 2 ml に加え、炭酸セシウム 169 mg、酢酸パラジウム (II) 1.6 mg、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (ラセミ体) 3.4 mg、および 2-メトキシエタノール 55 μ l を加えた後、70℃にて 24 時間攪拌した。放冷後、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 に続き、2/1) にて精製し、表題化合物 84 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 285 [M+H]⁺。

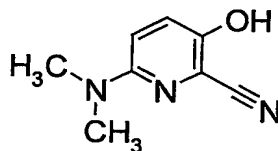
参考例 99 : 3-(ベンジルオキシ)-6-イソプロポキシピリジン-2-カルボニトリル



参考例 92 で得られた 3- (ベンジルオキシ) -6- ブロモピリジン-2- カ
ルボニトリル 2.00 g と 2- プロパノール 3.96 ml を参考例 98 と同様の
方法で処理することにより、表題化合物 1.53 g を得た。

5 APCI-MS M/Z : 269 [M+H]⁺。

参考例 100 : 6- (ジメチルアミノ) -3- ヒドロキシピリジン-2- カルボ
ニトリル



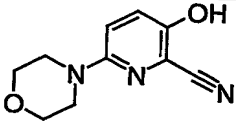
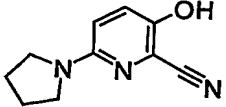
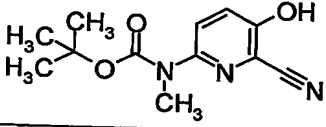
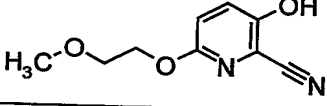
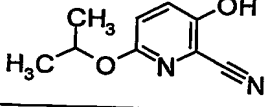
10 参考例 93 で得られた 3- (ベンジルオキシ) -6- (ジメチルアミノ) ピリ
ジン-2- カルボニトリル 1.28 g をエタノール 50 ml に溶解し、20% 水
酸化パラジウム-炭素 0.13 g を加え、常圧水素雰囲気下に室温で 2 時間攪拌
した。触媒を濾別後、濾液を減圧下濃縮後、乾固し、表題化合物 0.88 g を得
た。

APCI-MS M/Z : 164 [M+H]⁺。

15 参考例 101 ~ 105

対応する原料化合物を参考例 100 と同様の方法で処理することにより、下記
の化合物を得た。

表 8 1

参考例 番号	構造式	恒数等
1 0 1		APCI-MS M/Z: 206[M+H] ⁺
1 0 2		APCI-MS M/Z: 190[M+H] ⁺
1 0 3		APCI-MS M/Z: 250[M+H] ⁺
1 0 4		APCI-MS M/Z: 195[M+H] ⁺
1 0 5		APCI-MS M/Z: 179[M+H] ⁺

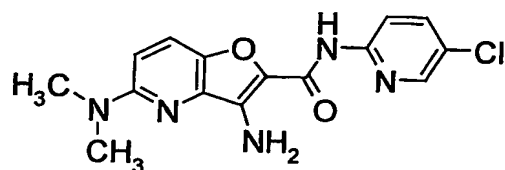
参考例 1 0 6 ~ 1 1 1

対応する原料化合物を参考例 2 3 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

表 8 2

参考例 番号	構造式	恒数等
106		APCI-MS M/Z: 332/334[M+H] ⁺
107		APCI-MS M/Z: 374/376[M+H] ⁺
108		APCI-MS M/Z: 358/360[M+H] ⁺
109		APCI-MS M/Z: 418/420[M+H] ⁺
110		APCI-MS M/Z: 363/365[M+H] ⁺
111		APCI-MS M/Z: 347/349[M+H] ⁺

参考例 112 : 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ジメチルアミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 106 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-{[2-シアノ-6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]オキシ}アセトアミド

1. 59 g を t-ブタノール 50 ml に懸濁し、カリウム t-ブトキシド 54 mg を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 1.16 g を得た。

5

APCI-MS M/Z : 332 / 334 [M+H]⁺。

参考例 113 ~ 117

対応する原料化合物を参考例 112 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

表 83

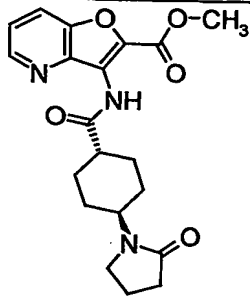
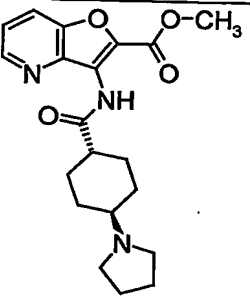
参考例 番号	構造式	恒数等
113		APCI-MS M/Z: 374/376[M+H] ⁺
114		APCI-MS M/Z: 358/360[M+H] ⁺
115		APCI-MS M/Z: 418/420[M+H] ⁺
116		APCI-MS M/Z: 363/365[M+H] ⁺
117		APCI-MS M/Z: 347/349[M+H] ⁺

10

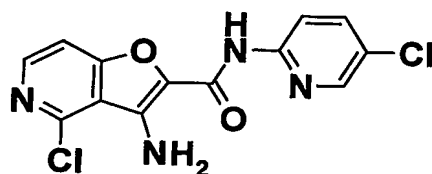
参考例 118、119

対応するカルボン酸と参考例 78 で得られた 3-アミノプロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボン酸メチルを参考例 79 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

表 8 4

参考例 番号	構造式	恒数等
118		APCI-MS M/Z: 386[M+H] ⁺
119		APCI-MS M/Z: 372[M+H] ⁺

参考例 120 : 3-アミノ-4-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド



5

(1) 既知 (参考文献 : M. Mittelback et al., Arch. Pharm., 1985, 318, 481-486.) の 2-クロロ-4-メトキシ-3-カルボニトリルを 25% 臭化水素-酢酸で脱メチル化することによって 2-クロロ-3-シアノ-4 (1H) -ピリドン~~を粗固体として得た。~~

10

ES-MS M/Z : 153/155 [M-H]⁻。

(2) (1) で得た 2-クロロ-3-シアノ-4 (1H) -ピリドン~~を参考例 23 と同様に処理することによって、~~N-(5-クロロピリジン-2-イル) -2- ~~(2-クロロ-3-シアノピリジン-4-イル) オキシ~~] アセトアミドを粗固体として得た。

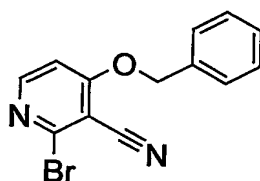
205

APCI-MS $M/Z : 323/325 [M+H]^+$.

(3) (2) で得た N-(5-クロロピリジン-2-イル) -2- [(2-クロロ-3-シアノピリジン-4-イル) オキシ] アセトアミドを参考例 112 と同様の方法で処理することにより、表題化合物を粗固体として得た。

5 APCI-MS $M/Z : 323/325 [M+H]^+$.

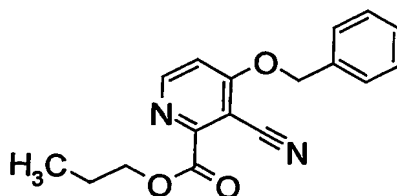
参考例 121 : 4-(ベンジルオキシ) -2-ブロモピリジン-3-カルボニトリル



10 2-ブロモ-3-シアノ-4(1H)-ピリドンを参考例 92 と同様の方法で処理することにより、表題化合物を得た。

APCI-MS $M/Z : 289/291 [M+H]^+$.

参考例 122 : 4-(ベンジルオキシ) -2-(プロポキシカルボニル) ピリジン-3-カルボニトリル



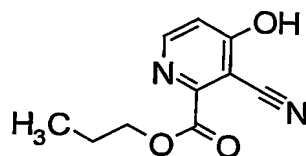
15 参考例 121 で得られた 4-(ベンジルオキシ) -2-ブロモピリジン-3-カルボニトリル 500 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、室温にて 1-プロパノール 20 ml およびトリエチルアミン 410 μ l を加え、アルゴン置換した。この反応液へ、1, 3-ビス (ジフェニルフォスフィノ) プロパン 114 mg と酢酸パラジウム 62 mg を加え、脱気した後、一酸化炭素置換した。一酸化炭素雰囲気下、90℃にて 19.5 時間攪拌した後、反応液を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 に続き、1/1) にて精製し、表題化合

20

206

物 200 mg を得た。APCI-MS $M/Z : 297 [M+H]^+$ 。

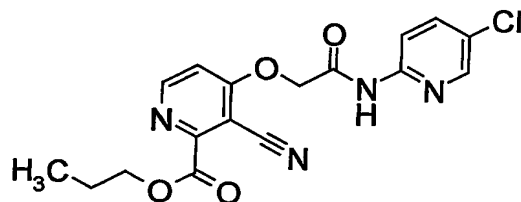
参考例 123 : 4-ヒドロキシ-2-(プロポキシカルボニル)ピリジン-3-カルボニトリル



5 参考例 122 で得られた 4-(ベンジルオキシ)-2-(プロポキシカルボニル)ピリジン-3-カルボニトリル 199 mg を参考例 100 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 149 mg を得た。

APCI-MS $M/Z : 207 [M+H]^+$ 。

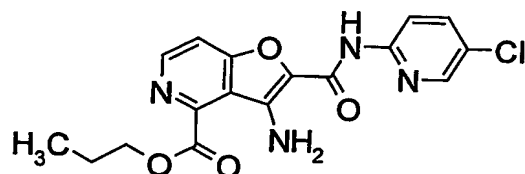
10 参考例 124 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(2-プロポキシカルボニル-3-シアノピリジン-4-イル)オキシ]アセトアミド



参考例 123 で得られた 4-ヒドロキシ-2-(プロポキシカルボニル)ピリジン-3-カルボニトリル 145 mg を参考例 23 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 67.3 mg を得た。

15 APCI-MS $M/Z : 375 / 377 [M+H]^+$ 。

参考例 125 : 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-(プロポキシカルボニル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド



20 参考例 124 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(2-プロポキシカルボニル-3-シアノピリジン-4-イル)オキシ]アセトアミド 65 mg を参考例 112 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 68

mgを得た。

APCI-MS M/Z: 375/377 [M+H]⁺。

実験例1：活性化血液凝固第X因子阻害作用

200mM塩化ナトリウムおよび0.1%ウシ血清アルブミンを含む100mMのTris緩衝液(pH8.4)に発色基質S-2222を0.625mM(終濃度0.5mM)となる様に溶解した基質溶液200 μ lに、10%ジメチルスルホキシドを含む緩衝液に溶解した被検化合物溶液25 μ lを添加した。対照群には被検化合物溶液の代わりに10%ジメチルスルホキシドを含む緩衝液25 μ lを添加した。37 $^{\circ}$ Cで3分間予備加温後、緩衝液に溶解した0.5U/mlのヒトFXa(Enzyme Research Laboratories, Inc.)を25 μ l添加(終濃度0.05U/ml)し、反応を開始した。37 $^{\circ}$ Cでの5分間の反応下、405nmの吸光度を96ウェルマイクロプレートリーダー(Spectra MAX250, Molecular Devices)にて持続的に測定し、吸光度の増加をFXa活性の指標とした。被検化合物のFXa阻害活性を評価するために、対照群に対して被検化合物がFXa活性を50%阻害する濃度(IC₅₀値)を解析ソフト(GraphPad Prism, GraphPad Software, Inc.)を用いて算出した。その結果を表85に示す。

表 85

実施例	IC ₅₀ (nM)
36	10.8

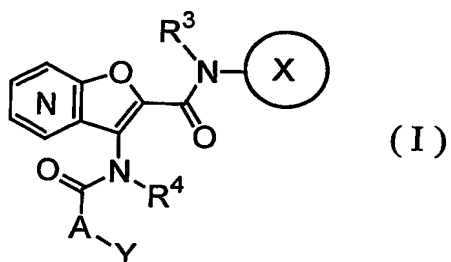
本発明化合物は、1 μ M以下の50%阻害濃度(IC₅₀値)を示し、なかでも本発明の好ましい化合物は、20nM以下の50%阻害濃度(IC₅₀値)を示すことから、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を示すことが判明した。

産業上の利用可能性

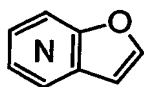
本発明の化合物(I)またはその薬理学的に許容しうる塩は、低毒性で安全であり、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することから、血栓または塞栓により引き起こされる疾患の予防または治療剤として有用である。

請求の範囲

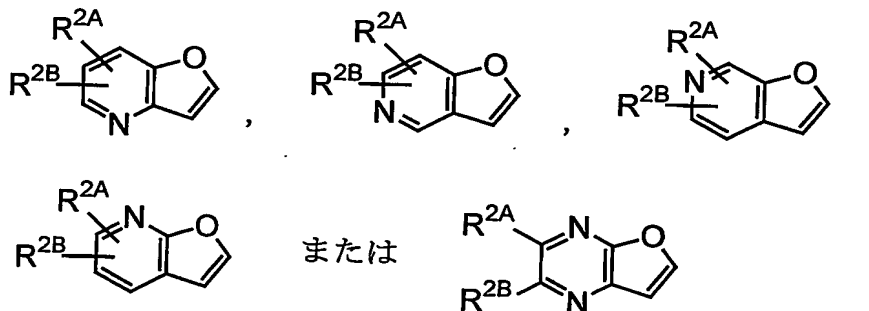
1. 式 (I) :



5 (式中、環

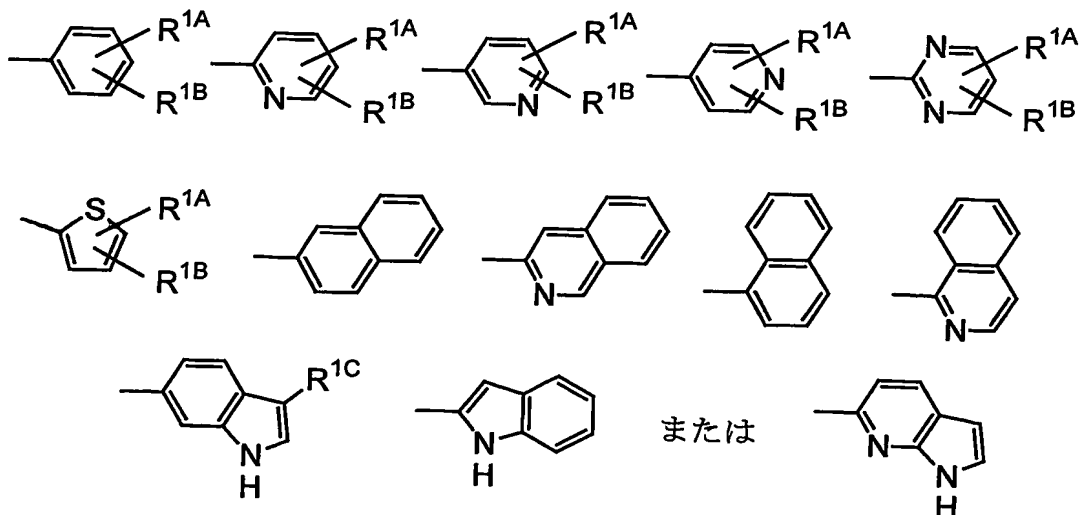


は、



を示す。

10 環Xは、



を示す。

Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい飽和異項環基または置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。

- 5 Aは単結合、オキソで置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、アルケニリデンまたは酸素原子を示す。

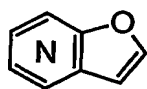
R^{1A} 、 R^{1B} は、同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロまたは置換されていてもよいアミノを示す。

- 10 R^{1C} は、水素、アルキルまたはハロゲンを示す。

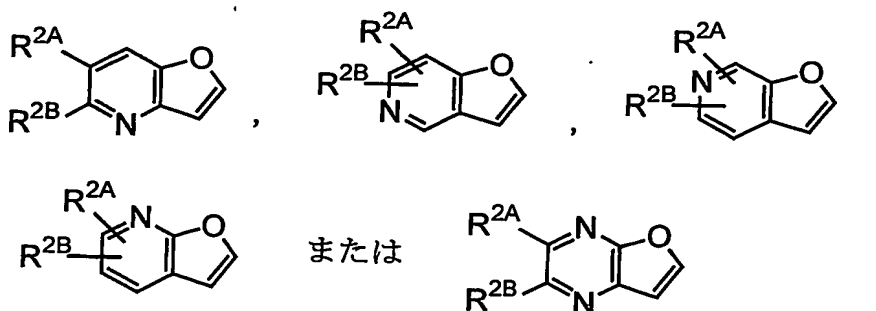
R^{2A} 、 R^{2B} は同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基置換カルボニル、置換されていてもよい飽和異項環基、アリールまたは置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。

- 15 R^3 は水素またはアルキルを示す。 R^4 は水素またはアルキルを示す。)により表される縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

2. 環



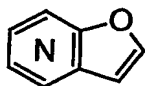
が、



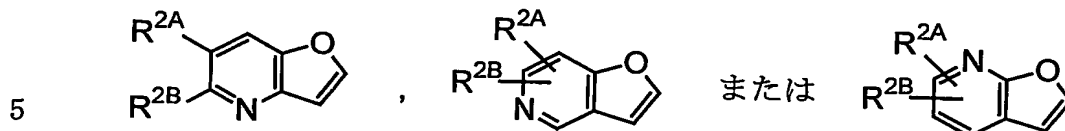
(式中、各記号は請求項1と同義である。)

である請求項 1 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容し得る塩。

3. 環



が、



(式中、各記号は請求項 1 と同義である。)

である請求項 1 または 2 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

4. Y が置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよい飽和異項環基である請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

5. Y における置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基置換カルボニル、置換されていてもよいアミノおよび置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

6. Y における置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1) 置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2) 置換されていてもよいアシルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノアルキル、(3) 置換されていてもよいアルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、(4) 飽和異項環基置換カルボニルおよび(5) 置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

7. 飽和異項環基が窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 から 4 個含有する 4 ～ 7 員の飽和環である請求項 5 または 6 に記載の縮合フラン

化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

8. 飽和異項環基がイミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノおよびピロリジニルから選ばれる基である請求項5～7のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

9. Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1) アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、アミノアルキル、アルキル置換アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、およびアシルアミノアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2) アルキルにより置換されていてもよいアミノアルキル、(3) アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルもしくはアルキルでモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル、(4) ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、ホモピペリジニルカルボニルおよびホモピペラジニルカルボニルまたは(5) オキソで置換されていてもよいピロリジニル、オキソで置換されていてもよいピペリジル、オキソで置換されていてもよいピペラジニル、オキソで置換されていてもよいモルホリノ、オキソで置換されていてもよいホモピペリジニルおよびオキソで置換されていてもよいホモピペラジニルから選ばれる飽和異項環基である請求項1～6のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

10. Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、オキソで置換されていてもよいピロリジニル、オキソで置換されていてもよいモルホリノ、ジアルキルカルバモイル、ピロリジニルカルボニル、アルキルならびにアシルアミノアルキルでジ置換されたアミノ、またはジアルキルアミノである請求項1～6のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

11. Yが置換されていてもよいカルバモイルで置換されたアリアルもしくは不飽和異項環基である請求項1～3のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

1 2. Aが単結合またはメチレンである請求項1～11のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

1 3. Aが単結合またはメチレンであり、Yが不飽和異項環基またはアルキルで置換されていてもよい飽和異項環基ある請求項1～4のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

1 4. Aがテトラメチレンであり、Yが置換されていてもよい飽和異項環基である請求項1～3のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

1 5. R^{1A} 、 R^{1B} が同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲンまたはアルキルである請求項1～14のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

1 6. R^{2A} 、 R^{2B} が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、飽和異項環基置換カルボニルまたは飽和異項環基である請求項1～15のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

1 7. 飽和異項環基が、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個含有する4から7員環の飽和異項環基である請求項16に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

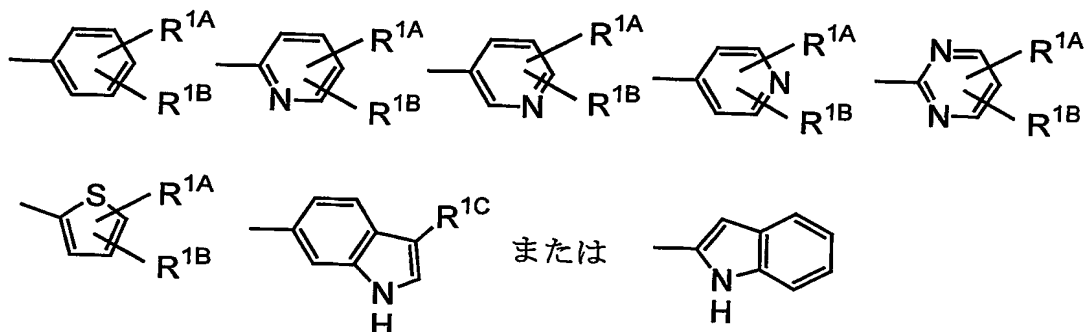
1 8. R^{2A} 、 R^{2B} が同一または異なって、それぞれ水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、アミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、*t*-ブトキシカルボニルアミノ、ジメチルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メトキシエトキシ、ジメチルカルバモイル、*N*-メチル-*N*-(2-メトキシエチル)カルバモイル、ピロリジニル、ピロリジニルカルボニル、モルホリノカルボニルまたはモルホリノである請求項1～17のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

1 9. R^3 が水素である請求項1～18のいずれかに記載の縮合フラン化合物

またはその薬理学的に許容しうる塩。

20. R^4 が水素である請求項1～19のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

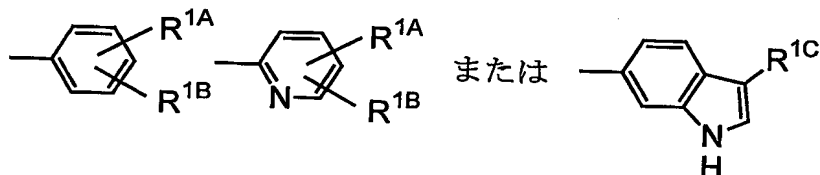
21. 環Xが



(式中、各記号は請求項1と同義である。)

である請求項1～20のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

22. 環Xが



(式中、各記号は請求項1と同義である。)

である請求項21に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

23. (1) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(2) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [(トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(3) N-(4-クロロフェニル)-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(4) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(メチルスルホニル) ア

ミノ] - 3 - { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(5) 2 - { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} - 3 -
5 { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミ
ノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、

(6) N - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - { [(トランス-4-ピロ
リジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-c] ピ
リジン-2-カルボキサミド、

(7) N - (5-クロロピリジン-2-イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3
10 - ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル]
カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(8) N - (5-クロロピリジン-2-イル) - 5-メトキシ-3 - ({ [トラ
ンス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル}
アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(9) N - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - { [(トランス-4-ピロ
15 リジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピ
リジン-2-カルボキサミド、

(10) N - (5-クロロピリジン-2-イル) - 5-メトキシ-3 - { [(ト
ランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ
20 [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(11) N - (4-クロロフェニル) - 3 - ({ [トランス-4- (3-オキシ
モルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-
b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(12) 5-アミノ-N - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - ({ [トラ
25 ンス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル}
アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(13) 5- (アセチルアミノ) - N - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3
- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] ア
ミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(14) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

5 (15) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(16) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メチル-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

10 (17) N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵, N⁵-ジメチル-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、

15 (18) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(19) t-ブチル (2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル)カルバメート、

20 (20) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

25 (21) N-(4-クロロフェニル)-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(22) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-イル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(23) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-

(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(24) t-ブチル [2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル] カルバメート、

(25) 6-アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(26) 6-アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(27) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、

(28) N²- (5-クロロピリジン-2-イル) -N⁵, N⁵-ジメチル-3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、

(29) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- (モルホリン-4-イルカルボニル) -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(30) t-ブチル (2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) カルバメート、

(31) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メチル-3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(32) メチル 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボ

ニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(33) 5-ブromo-N-(5-クロロピリジン-2-イル) -3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

5 (34) N-(5-クロロピリジン-2-イル) -5- [(メチルスルホニル) アミノ] -3- ({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

10 (35) N-(4-クロロフェニル) -3- ({ [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(36) N-(5-クロロピリジン-2-イル) -5-シアノ-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

15 (37) N-(5-クロロピリジン-2-イル) -5-フルオロ-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

20 (38) N²-(5-クロロピリジン-2-イル) -N⁵-(2-メトキシエチル) -N⁵-メチル-3- ({ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、

(39) N-(5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

25 (40) N-(5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -5-(ピロリジン-1-イルカルボニル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(41) t-ブチル [2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カ

ルボニル} - 3 - ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] カルバメート、

5 (42) 5-ブromo-N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

10 (43) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5 - (モルホリン-4-イル カルボニル) - 3 - ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(44) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - ({ [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) - 5-メトキシフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

15 (45) 5-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(46) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} - 3 - ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、

20 (47) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5-シアノ-3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

25 (48) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5-シアノ-3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(49) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5- (ヒドロキシメチル) - 3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(50) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5-メトキシ-3- ({ [ト

ランスー4ー(2ーオキソピロリジンー1ーイル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2ーb] ピリジンー2ーカルボキサミド、

5 (51) Nー(5ークロロピリジンー2ーイル)ー3ー({[トランスー4ー(2ーオキソピロリジンー1ーイル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ)ー5ー(ピロリジンー1ーイルカルボニル) フロ [3, 2ーb] ピリジンー2ーカルボキサミド、

(52) Nー(5ークロロピリジンー2ーイル)ー5ーメチルー3ー({[トランスー4ー(2ーオキソピロリジンー1ーイル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2ーb] ピリジンー2ーカルボキサミド、

10 (53) Nー(5ークロロピリジンー2ーイル)ー3ー({[トランスー4ー(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ)ー5ーメチルフロ [3, 2ーb] ピリジンー2ーカルボキサミド、

(54) 5ークロローNー(5ークロロピリジンー2ーイル)ー3ー({[トランスー4ー(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2ーb] ピリジンー2ーカルボキサミド、

15 (55) N²ー(5ークロロピリジンー2ーイル)ー3ー({[トランスー4ー(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ)ーN⁵, N⁵ージメチルフロ [3, 2ーb] ピリジンー2, 5ージカルボキサミド、

(56) メチル 2ー{ [(5ークロロピリジンー2ーイル) アミノ] カルボニル}ー3ー({[トランスー4ー(3ーオキソモルホリンー4ーイル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2ーb] ピリジンー5ーカルボキシレート、

20 (57) Nー(5ークロロピリジンー2ーイル)ー3ー({[トランスー4ー(2ーオキソピロリジンー1ーイル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2ーb] ピリジンー2ーカルボキサミド、

25 (58) 5ーアミノーNー(5ークロロピリジンー2ーイル)ー3ー({[トランスー4ー(2ーオキソピロリジンー1ーイル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2ーb] ピリジンー2ーカルボキサミド、

(59) Nー(5ークロロピリジンー2ーイル)ー3ー({[トランスー4ー

(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(60) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- { [5- (3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、

(61) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(62) 6-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(63) 5-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(64) N²- (5-クロロピリジン-2-イル) -N⁵, N⁵-ジメチル-3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、

(65) 6- (アセチルアミノ) -N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(66) t-ブチル [2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル] カルバメート、

(67) 6-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(68) N- (4-メチルフェニル) -3- ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-

b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(69) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-
- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] ア
ミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボン酸、

5 (70) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [5- (3-オキソモ
ルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2
-カルボキサミド、

10 (71) 5- (アセチルアミノ) -N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3-
- ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル]
カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(72) N- (4-クロロフェニル) -3- { [(トランス-4-モルホリン-
4-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-
2-カルボキサミド、

15 (73) 5-ブromo-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トラ
ンス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3,
2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(74) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-
(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [2, 3-b]
ピリジン-2-カルボキサミド、

20 (75) 3- [({トランス-4- [[3- (アセチルアミノ) プロピル] (メ
チル) アミノ] シクロヘキシル} カルボニル) アミノ] -N- (5-クロロピリ
ジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

25 (76) トランス-N' - (2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミ
ノ] カルボニル} フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチル
シクロヘキサ-1, 4-ジカルボキサミド、

(77) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-
(ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フ
ロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(78) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3

ー [({トランスー4ー [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} カルボニル) アミノ] フロ [3, 2ーb] ピリジンー5ーカルボン酸、

(79) メチル 2ー { [(5ークロロピリジンー2ーイル) アミノ] カルボニル} ー3ー ({ [トランスー4ー (ピロリジンー1ーイルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2ーb] ピリジンー5ーカルボキシレート、

(80) メチル 2ー { [(5ークロロピリジンー2ーイル) アミノ] カルボニル} ー3ー [({トランスー4ー [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} カルボニル) アミノ] フロ [3, 2ーb] ピリジンー5ーカルボキシレート、

(81) 2ー { [(5ークロロピリジンー2ーイル) アミノ] カルボニル} ー3ー ({ [トランスー4ー (ピロリジンー1ーイルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2ーb] ピリジンー5ーカルボン酸、

(82) N^2 ー (5ークロロピリジンー2ーイル) ー3ー [({トランスー4ー [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} カルボニル) アミノ] ー N^5 ー (2ーメトキシエチル) ー N^5 ーメチルフロ [3, 2ーb] ピリジンー2, 5ージカルボキサミド、

(83) N^2 ー (5ークロロピリジンー2ーイル) ー N^5 ー (2ーメトキシエチル) ー N^5 ーメチルー3ー ({ [トランスー4ー (ピロリジンー1ーイルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2ーb] ピリジンー2, 5ージカルボキサミド

(84) N ー (5ークロロピリジンー2ーイル) ー5ーピロリジンー1ーイルー3ー { [(トランスー4ーピロリジンー1ーイルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2ーb] ピリジンー2ーカルボキサミド、

(85) N ー (5ークロロピリジンー2ーイル) ー5ーモルホリンー4ーイルー3ー { [(トランスー4ーピロリジンー1ーイルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2ーb] ピリジンー2ーカルボキサミド、

(86) N ー (5ークロロピリジンー2ーイル) ー3ー ({ [トランスー4ー (3ーオキソモルホリンー4ーイル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) ー

5-ピロリジン-1-イルフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
(87) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ジメチルアミノ)-3-
-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル]
カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

5 (88) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-モルホリン-4-イル-
3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシ
ル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
(89) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-(2-メトキシエトキ
シ)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボ
10 ニル] アミノ} フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(90) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキ
シ)-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘ
キシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミ
ド、

15 (91) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ピロリジン-1-イル
カルボニル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシ
ル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
(92) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-(2-メトキシエトキ
シ)-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘ
20 キシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミ
ド、

(93) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メトキシ-3-{[(ト
ランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ
[3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

25 (94) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-
(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ)-5-ピロリジン-
1-イルフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(95) N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵-(2-メトキシエチ
ル)-N⁵-メチル-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘ

キシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、

(96) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(97) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ジメチルアミノ)-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(98) N-1H-インドール-6-イル-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(99) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メトキシ-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(100) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ)-5-ピロリジン-1-イルフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(101) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(102) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(103) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ)-5-(2-メトキシエトキシ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(104) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-モルホリン-4-イル-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(105) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ジメチルアミノ)-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(106) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ)-5-モルホリン-4-イルフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(107) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)-3-({[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(108) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ジメチルアミノ)-3-({[トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(109) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ)-5-イソプロポキシフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(110) N-1H-インドール-6-イル-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

(111) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノ-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(112) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メチル-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(113) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノ-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

(114) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メチル-3-({[ト

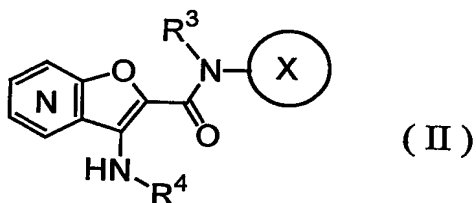
ランスー4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

(115) 4-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド、および

(116) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メチル-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド

から選ばれる請求項1~22のいずれかに記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

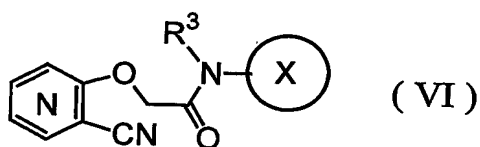
24. 式(II)



(式中、各記号は請求項1と同義である。)

により表される化合物またはその塩。

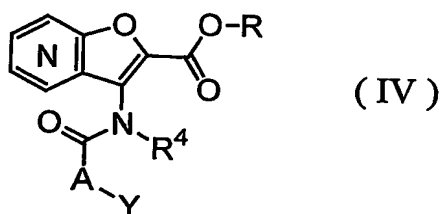
25. 式(VI)



(式中、各記号は請求項1と同義である。)

により表される化合物またはその塩。

26. 式(IV)



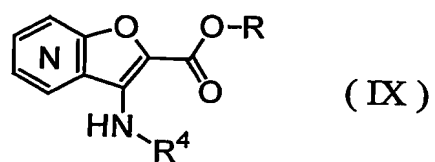
(式中、Rは水素、炭素数1~4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、

227

他の記号は請求項 1 と同義である。)

により表される化合物またはその塩。

27. 式 (IX)



- 5 (式中、Rは水素、炭素数1～4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は請求項 1 と同義である。)
- により表される化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000074

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D491/048, 213/75, A61K31/444, 31/4545, 31/4985,
31/5377, 31/4355, A61P7/02, 9/00, 9/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D491/048, 213/75, A61K31/444, 31/4545, 31/4985,
31/5377, 31/4355, A61P7/02, 9/00, 9/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95/33720 A1 (The Green Cross Corp.), 14 December, 1995 (14.12.95), & JP 8-231548 A & CA 2168858 A & JP 8-53398 A & EP 712844 A & CN 1131418 A & US 5635527 A & US 5753670 A	1-24
P, X	WO 03/82847 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 09 October, 2003 (09.10.03), (Family: none)	1-24
A	WO 02/12189 A1 (Welfide Corp.), 14 February, 2002 (14.02.02), & AU 2001077731 A & EP 1310488 A1 & US 2003/203909 A1	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of completion of the international search
13 February, 2004 (13.02.04)

Date of mailing of the international search report
06 April, 2004 (06.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/00074

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

From the standpoint of the chemical structures of the compounds described in the claims, claims 1-27 are considered to involve the following three groups of inventions.

I: claims 1-24

II: claim 25

III: claims 26 and 27

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
That is, claims 1-24.

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D491/048, 213/75, A61K31/444, 31/4545,
31/4985, 31/5377, 31/4355, A61P7/02, 9/00, 9/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D491/048, 213/75, A61K31/444, 31/4545,
31/4985, 31/5377, 31/4355, A61P7/02, 9/00, 9/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 95/33720 A1 (株式会社ミドリ十字) 1995.12.14 & JP 8-231548 A & CA 2168858 A & JP 8-53398 A & EP 712844 A & CN 1131418 A & US 5635527 A & US 5753670 A	1-24
PX	WO 03/82847 A1 (田辺製薬株式会社) 2003.10.09 (ファミリーなし)	1-24
A	WO 02/12189 A1 (ウェルファイド株式会社) 2002.02.14 & AU 2001077731 A & EP 1310488 A1 & US 2003/203909 A1	1-24

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.02.2004

国際調査報告の発送日

06.4.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
守安 智

4 C 8 5 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1～27には、請求項に記載の化合物の化学構造の観点から、以下の3発明が記載されているものと認める。

- I : 請求の範囲1～24
- I I : 請求の範囲25
- I I I : 請求の範囲26、27

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
すなわち請求の範囲1～24。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。